REPUBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

ANALES
DE
LA UNIVERSIDAD

ENTREGA Nº 153

WASHINGTON BUÑO

ESTUDIOS DE HISTOFISIOLOGIA E HISTOFISIOPATOLOGIA TIROIDEA

AÑO 1943
MONTEVIDEO

Talleres Gráficos "33", S. L.
Piedras 522

A la memoria de mi Padre.

A mi Madre

A mis maestros

Clemente Estable

y

Juan César Mussio Fournier.

SUMARIO

	Págs.
I — Introducción	15
II — Embriología del tiroides	
1 — Organogénesis	19
2 — Histogénesis	23
3 — Funcionalidad del tiroides fetal	33
4 — Contribución de la embriología al conocimiento de la patología tiroidea	35
III — Estructura del tiroides	
1 — Cápsula	37
2 — Parénquima	37
A — El folículo tiroideo	37
a) Forma	37
b) Volumen	39
B — El epitelio folicular	40
a) Forma	43
b) Situación de las células en el folículo	44
c) El centro celular	44
d) El condrioma	45
e) El aparato de Golgi	49
f) Vacuolas	55
C — El coloide tiroideo	55
IV — Mecanismo de la secreción en el folículo tiroideo	61
V — Hiperfunción e hipofunción patológicas del folículo tiroideo	71
1 — La hiperplasia funcional secretora. Bocio coloide	72
2 — La hiperplasia funcional incretora o enfermedad de Basedow	74
3 — Los adenomas tiroideos	97
VI — Los islotes de Wolfer	107
1 — Morfología	107
2 — Significación funcional	109

Págs.

VII — El tejido conectivo del tiroides 111
A — Morfología y significación normal 111
1 — El estroma fibroso 111
2 — Los elementos celulares 114

VIII — Reacciones patológicas de los elementos conectivos del tiroides 117
1 — Hiperplasia linfoide 117
2 — Esclerosis 120
3 — Estruma linfomatosa 120
4 — Estrumitis leñosa 152

IX — La micro-incineración en el estudio de los bocios 153
a) Generalidades 153
b) Técnica 154
c) El espodograma normal 156
d) El espodograma en los bocios 157
1 — El espodograma en los bocios coloides 158
2 — El espodograma tiroideo en la enfermedad de Basedow 160
3 — El espodograma en los adenomas ... 160
e) Conclusiones 161
f) Calcificaciones en los bocios 162

X — Consideraciones generales sobre histofisiología e histofisiopatología del parénquima tiroideo 169

XI — Consideraciones generales sobre histofisiología e histofisiopatología del estroma tiroideo 175

XII — Conclusiones 181

XIII — Bibliografía 185

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera podido ser realizado sin la cooperación de un núcleo grande de personas que en una forma u otra, en mayor o menor grado contribuyeron a él.

Sería imperdonable negligencia no hacerles llegar mi agradecimiento a todos ellos.

Las piezas operatorias nos fueron enviadas por:
Dr. José Manuel Cerviño.
Dr. Julio Nin y Silva.
Dr. Gerardo Caprio.
Prof. Dr. Velarde Pérez Fontana.

La preparación de los extractos ante-hipofisarios tirotrópicos fué realizada por los
Farm. Omar Conti y
Farm. María I. Ardao.

En la búsqueda bibliográfica y en la realización de historias resumidas me ayudaron eficazmente el
Dr. Esteban Pollak y el
Dr. Luis E. Prego.

La parte gráfica fué realizada por los señores
Juan Schilde y
Marcos Santa Rosa.

Y finalmente en forma expresa a nuestro gran amigo y colaborador de muchos años Osvaldo F. Grosso, que realizó con nosotros la primera etapa de este trabajo y cuya colaboración ha sido inapreciable.

TRABAJOS DEL AUTOR VINCULADO AL TEMA DE ESTA TESIS

1 — Anatomía patológica de los bocios. 1938.
Conferencia del Ciclo realizado en el Instituto de Endocrinología.

2 — Citología de los bocios 1 — El aparato de Golgi en los tiroides patológicos. Archivos de la Sociedad de Biología. 1938.
En colaboración con O. F. Grosso.

3 — Citología de los bocios 11. — El condrioma. Actas del primer Congreso Panamericano de Endocrinología. 1938.
En colaboración con O. F. Grosso.

4 — Sarcoma del tiroides. — 1er. Congreso Panamericano de Endocrinología. 1938.
En colaboración con B. Varela Fuentes.

5 — Formaciones pseudo tuberculosas en los bocios. — Archivo de la Sociedad de Biología. 1940.

6 — Comprobación histológica de la existencia de substancia coloide en un ganglio linfático, tributario de la glándula tiroides.
Archivos de la Sociedad de Biología. 1940.

7 — La reacción intersticial en los bocios. — II Congreso Pan Americano de Endocrinología. 1941.

I consider myself but an humble enquirer after truth.

William Beaumont.

* * *

Investigar no es encontrar una serie de hechos fragmentarios como quien colecciona granos de arena.
Solo hay ciencia de lo general no de los hechos, sino de su significado. La ciencia está en determinar los fenómenos con precisión, estudiarlos con perseverancia y, por fin, encontrar y demostrar principios nuevos lo más amplios y generales que sea posible.

Bernardo A. Houssay.

Cuando al redactar esta tesis releí mis primeros informes histológicos de los bocios estudiados hace seis años, una vaga sensación de terror me acometió. ¡Tanta era nuestra ignorancia! Tan grande nuestro atrevimiento y tan vacilante nuestro juicio!

Sin embargo fué esa misma sensación de incertidumbre la que nos llevó a profundizar el problema, en la forma que lo hemos hecho. Este esfuerzo, prolongado y metódico, nos condujo a un grado de conocimientos que nos permite hoy situarnos frente al problema con una sensación de seguridad que antes no conocíamos. Y es esa sensación la que nos indujo a trazar en esta tesis las directivas generales que nos sirven para abordar el estudio de los casos de patología tiroidea.

Es un privilegio no muy envidiable el de prolongar una tesis de doctorado con una mirada retrospectiva; pero es sin duda el resultado de la comparación entre mi primer informe que llevaba fecha 10 de Setiembre de 1935 y los actuales lo que me ha llevado a escribir esto, que yo creo sea la condensación de mi experiencia.

¡Ojalá que dentro de seis años hayan progresado tanto mis conocimientos que me hagan arrepentir de haberla escrito! ¡Y ojalá que mi espíritu no repudie ese arrepentimiento!

Diciembre de 1941

ANALES DE LA UNIVERSIDAD

AÑO L | MONTEVIDEO 1943 | ENTREGA N.o 153

W. BUÑO

ESTUDIOS DE HISTO - FISIOLOGIA E HISTO - FISIO - PATOLOGIA TIROIDEA

INTRODUCCION

Progreso real en una ciencia ocurre cuando, descubierto un hecho fundamental, que en general correlaciona capítulos hasta entonces aparentemente desconexos, este hecho proyecta luz nueva a su alrededor. Permite entonces ver novedades en asuntos aparentemente bien conocidos desde tiempo.

Se descubren así infinidad de hechos nuevos, porque descubre tanto quien ve cosas nuevas, como quien ve, con ojos nuevos cosas viejas.

Es así como, el formidable progreso ocurrido en los últimos quince años en el conocimiento de las correlaciones entre las glándulas endocrinas, permitió enfocar, desde un punto de vista nuevo, el estudio del funcionamiento de cada glándula en particular.

Aunque parezca paradójico se sabe hoy más de las relaciones interglandulares (como si dijéramos "Las relaciones exteriores") que de los procesos íntimos de funcionalidad glandular (es decir "la administración pública") de cada una.

En el tiroides el trabajo descriptivo ha alcanzado proporciones enormes. Cada detalle morfológico, cada cuadro patológico, cada reacción funcional, han sido descriptos minuciosamente y con lujo de detalles. La obra monu-

mental de Wegelin (1926) marca el momento culminante de esta labor analítica. Verdadero modelo de monografía al estilo tudesco, encierra en sus 547 páginas, de densa lectura, todo cuanto hasta el momento merezca conocerse sobre patología del tiroides. Sin embargo en vano se buscará en ella una unidad conceptual. De mayor éxito, en ese sentido, ha sido la labor de Plummer, procurando obtener una relación anátomo-clínica, entre la sintomatología que presenta el enfermo y la estructura del tiroides.

Sin embargo no había un trabajo de síntesis verdadero.

* * *

Quizá, como hace notar Thomas, sea necesaria una más íntima colaboración entre el histólogo, el patólogo, el fisiólogo y el clínico. La circunstancia de ser nosotros ante todo histólogos, de poseer una buena información en fisiología endocrina y de disponer de un buen material de tiroides proveniente de enfermos que, desde el punto de vista clínico, han sido estudiados en forma insuperable, nos colocaba en excelentes condiciones para abordar con algunas probabilidades de éxito este trabajo.

Desde 1935, en que nos hicimos cargo del Laboratorio de Histología de la Cátedra (mas tarde Instituto) de Endocrinología, nuestra atención fué reclamada por el estudio de los bocios que era el material de que disponíamos con mayor abundancia.

A fines de 1937 presentamos nuestra primera contribución (en colaboración con O. F. Grosso) sobre el aparato de Golgi en los bocios. En 1938 pronunciamos una conferencia (en el ciclo de la Cátedra de Endocrinología) sobre el estudio anatomo clínico de los bocios. Desde entonces nuestra atención ha estado permanentemente atraída por un asunto de tanto interés y nuestro material se ha ido enriqueciendo con un número de casos (cerca de 200 tiroides humanos) que estimamos lo bastante numeroso como para tener una experiencia "de visu".

Además hemos procurado tener una información bibliográfica completa y desde hace seis años, hemos leído casi todo lo que se ha publicado sobre el tema.

Hemos completado nuestros conocimientos con el estudio de la histología comparada de la glándula tiroides, en numerosas especies animales, y finalmente hemos realizado numerosas experiencias en el terreno de la fisiología tiroidea.

Nuestra labor ha sido pues grande. No nos hagamos sin embargo ilusiones, nuestros resultados no están sin duda a su altura. No creemos que traduzcan más que un momento en la evolución de nuestros conocimientos en histofisiología e histopatología del tiroides.

* * *

Un ejemplo sorprendente de como un hallazgo importante trae consigo la simiente de otros muchos, lo tenemos en el tiroides. El descubrimiento de un principio tireotropo en el lóbulo anterior de la hipófisis, hecho independientemente por Loeb y por Aron en 1929, puso en manos del experimentador una herramienta perfectamente regulable para provocar "ad libitum" estados de mayor o menor actividad en el parénquima tiroideo. De inmediato se estudiaron todos los elementos variables morfológicos y funcionales que acompañaban a esta hiperactividad tiroidea y púdose así obtener el cuadro complejo (pero aún no completo) de la hipersecreción de la glándula.

Es pues lógico que lo que era conocido antes de 1929, época en que no se podía tener más que una idea imprecisa de lo que era en realidad una glándula en función, debiera ser ahora revisado a la luz de los nuevos conocimientos.

Correlacionar la hiperfunción experimental del tiroides, con cuadros de hiperfunción clínica, los de hipofunción experimental con los de hipofunción clínica, analizarlos metódicamente, no sólo en sus consecuencias, como ya ha sido hecho, sino en su intimidad misma; ver de

hallarle explicación a una infinidad de problemas que a cada momento se plantean, ha sido nuestro principal empeño.

Es claro que quien quiere síntesis debe empezar por un análisis y así lo hemos hecho. En este camino hemos cosechado también no escaso número de observaciones originales, que consignaremos oportunamente.

El empleo de algunas técnicas no aplicadas hasta ahora al estudio de los bocios (micro-incineración) nos ha llevado a hacer algunos hallazgos que consideramos no desprovistos totalmente de valor. En realidad este capítulo debió ser publicado como trabajo científico original y en esa categoría fué anunciado al II Congreso Panamericano de Endocrinología.

Motivos diversos nos llevaron a incluirlo como un capítulo de esta tesis. No contenida estrictamente en el concepto funcional endocrino que nos hemos propuesto, es el estudio que realizamos de la reacción intersticial de los bocios. Merece destacarse la importancia de este tema hasta ahora tan poco explorado y sobre el cual nosotros hemos ya llamado la atención anteriormente. (1) La circunstancia de tener en nuestra colección un caso de bocio linfomatoso de Hashimoto, así como el hecho de tener conceptos personales sobre el conectivo tiroideo y sus reacciones, nos parece motivo suficiente para justificar su estudio.

---

(1) Formaciones pseudo-tuberculosas en los bocios. Arch. de la Soc. de Biología 1940. La reacción intersticial en los bocios. II. Congreso Pan Americano de Endocrinología 1941.

II

EMBRIOLOGIA DEL TIROIDES

1) Organogénesis.

Ya desde las primeras etapas del desarrollo se forma, en la extremidad anterior del embrión, una depresión más o menos profunda, el estomodeo que se halla separada del intestino cefálico, por una tenue membrana denominada membrana faríngea. Esta membrana se halla constituída por dos hojas epiteliales: una anterior que no es mas que la continuación del revestimiento estomodeal y que por ende es de origen ectodérmico y otra posterior que continúa al epitelio intestinal y que naturalmente deriva del endodermo. En consecuencia la membrana faríngea es un tabique que separa la porción del intestino cefálico que se origina en el ectodermo y aquella que toma nacimiento del endodermo. Hacia la tercera semana esta membrana se rompe y desaparece totalmente, dejando entonces permeable la porción superior del intestino. Como único vestigio de esta membrana persiste apenas, una saliencia en forma de rodete. Por delante de esta, es decir en el ectodermo, tomará origen la hipófisis anterior, por detrás en el endodermo el sistema tiro, paratiroideo y el timo.

Estos órganos a pesar de su origen endodérmico común y de su vecindad nacen en forma totalmente diferente, puesto que, en tanto que el timo y la paratiroides son órganos típicamente branquiales, la tiroides no tiene o tiene solamente una relación lejana y accesoria con los arcos branquiales.

Como consecuencia de la soldadura de la extremidad anterior de los arcos maxilares y por compenetración de los arcos branquiales, se forma el piso de la boca. Es en esta parte del endodermo, donde en un período muy pre-

coz del desarrollo, se forma un brote epitetial, que crece hacia el tejido conectivo. Este brote puede ser hueco o lleno, bien que en este caso pronto se ahueca. El tubo así formado crece dirigiéndose hacia la lámina pre-pericárdica, con la cual toma contacto. La extremidad del tubo emite nuevos prolongamientos, que se ramifican a su vez, formándose un órgano en parte tubular y en parte acordonado. Precozmente se extrangula la parte próxima al epitelio bucal y se rompe esta unión. Queda así formado el tiroides embrionario por un cordón celular, que llega casi hasta la base de la lengua (que entre tanto se ha ido definiendo por sus dos esbozos, el anterior impar, (tuberculum impar de His) y el posterior par, y por una acumulación de células epiteliales, dispuestas en tubos y en cordones y pronto invadidas por el mesénquima y los vasos.

La posibilidad de que, al menos parte del tiroides pueda tomar origen en las bolsas branquiales, ha sido considerada por diversos autores. La cuarta bolsa branquial tiene un destino fijo, da origen a las paratiroides externas, pero la quinta bolsa branquial tiene un porvenir menos preciso pues forma el cuerpo último branquial de significación obscura. Según algunos autores (Verdun) se atrofia sin que pueda asignársele una función determinada.

Parece ser sin embargo (Zuckerkandl y Badertscher, Brachet) que penetran en los lóbulos laterales del tiroides y participan en su formación, Brachet admite que los quistes, el canal central de Prenant y los conglomerados de vesículas tiroideas, que se pueden encontrar en estos lóbulos, son, probablemente, etapas de la regresión de estos cuerpos. Queda así constituído el tiroides, por un esbozo mediano que ha dado origen a los lóbulos laterales y al istmo y cuyos residuos son la pirámide de Lalouette y el tractus fibroso que la continúa hasta la base de la lengua (tractus tireo gloso). En la formación de los lóbulos laterales parece intervenir también el cuerpo último branquial.

En 1933 Weller revisa, con un material copiosísimo y un método impecable, la organogénesis del tiroides en

la especie humana y llega a precisar algunas nociones en forma, al parecer, definitiva. La glándula se integra mediante la intervención de tres primordia, uno mediano nacido en el epitelio faríngeo, y dos laterales que toman origen en el endodermo de la tercera bolsa branquial.

La primera manifestación de la formación del tiroides consiste en la aparición de un pliegue en la pared ventral de la faringe. Este pliegue aparece antes que el 2º par de somites se haya separado definitivamente y consiste en una simple proliferación, no una diferenciación, de las células epiteliales faríngeas. En realidad no pueden distinguirse estos elementos celulares de las otras células de la faringe.

A este hecho, como veremos, le asigna el autor una especial importancia.

Este pliegue faríngeo ventral puede verse perfectamente en el embrión humano de dos somites descrito por Ingall. Sin embargo es necesario destacar que no en todos los embriones conocidos hay un desarrollo tan precoz y una formación tan neta del pliegue faríngeo ventral. Por ejemplo, en el embrión humana de 4 somites descrito por Bartelmez y Evans (1926) el tiroides mediano está representado tan solo por una dudosa saliencia faríngea. En un embrión de 8 somites Dandy (1910) sostiene que aún no hay primordium tiroideo. Sin embargo Weller hace notar que el autor menciona y describe una "bolsa faríngea ventral" situada inmediatamente detrás del primer par de bolsas faríngeas laterales y que, aunque todavía no presenta una verdadera diferenciación celular, debe ser interpretada, por lo que hoy sabemos, como el primordium mediano del tiroides.

A medida que progresa el crecimiento embrionario, el primordium mediano del tiroides toma una forma esférica. Cuando el embrión ha adquirido una longitud de 4 mm. el primordium tiroideo posee una luz que comunica ampliamente con la faringe y una pared algo más gruesa que la de ésta y constituída por dos tipos de elementos celulares. El primero es un tipo celular pequeño, con un núcleo que se tiñe intensamente; es el elemento típico del

endoderno faríngeo. El segundo, es un tipo celular alargado, más rico en citoplasma y con un núcleo vesiculoso. Este tipo celular se dispone siguiendo con su gran eje la dirección de los radios de la esfera que en ese momento forma el esbozo tiroideo.

No siempre presenta el primordium tiroideo una forma tan esquemáticamente esférica como hemos mencionado, sino que a veces, y debe ser esto considerado como variaciones individuales, se presenta en una forma menos regular y con frecuencia bilobada. Esta forma bilobada aparece por otra parte constantemente en las etapas ulteriores del desarrollo de la glándula, y se debe sin duda al crecimiento desigual de las partes laterales en relación con la parte media. En embriones de 1 cmt. de longitud la forma que adopta el "anlage" tiroideo en la de una Y invertida. En esta etapa se encuentra que las células se disponen en doble hilera; los núcleos de situación basal en las células ya diferenciadas se disponen hacia la periferia, en tanto que, en la parte central, donde no existe aún ninguna cavidad formada, se halla la parte del citoplasma privada del núcleo. Posteriormente en embriones de 14 milímetros el esbozo tiroideo mediano adopta la forma definitiva, en U con abertura posterior, que mantendrá en el estado adulto.

Más tardíos que el primordium tiroideo mediano son los primordia laterales que recién pueden ser precisados con certidumbre en embriones de 20 o mas somites. Se ve aparecer en el endodermo faríngeo que tapiza la cuarta bolsa branquial, una zona hueca de proliferación de células no diferenciables del epitelio faríngeo y presentando grandes analogías con el primordium mediano, que hemos descrito.

En embrión es de 1 cmt. el tiroides lateral se presenta en general como un cuerpo esférico unido al epitelio faríngeo por un pedículo mas o menos largo. El mecanismo mediante el cual se fusionan los primordia laterales al mediano es bastante complicado. Cuando el embrión alcanza los 16 mm. se nota que los primordia tiroideos la-

terales, que se hallaban situados posterior, e inferiormente en relación con el mediano, se desplazan hacia adelante y hacia arriba hasta alcanzar la cara posterior de este último.

Un vez que ambos primordia se han puesto en contacto, permanecen en esa situación durante cierto tiempo. Entre tiroides mediano y lateral hay una fina capa de tejido conectivo que los separa, y en tanto que aquel tiene la estructura descrita de columnas celulares situadas frente a frente, en las que aún no es posible observar folículos, el tiroide lateral está aún en una etapa más temprana, puesto que se halla constituído por aglomerados de células similares a los que hallamos en la más precoz fase de proliferación (células de tipo epitelial faríngeo). Los tiroides laterales mantienen todavía la primitiva continuidad de su luz con la de la cavidad faríngea.

Un poco más adelante aparece en el tiroides lateral un brote epitelial de estructura igual a la del tiroides medio y que constituye la primera diferenciación morfológica apreciable en el primordium lateral. Este brote de proliferación del esbozo lateral pronto se mezcla con el tejido idéntico en estructura pero originado en el esbozo medio, y se produce entonces a ese nivel la fusión del esbozo medio con los dos laterales.

En consecuencia, según Weller, la intervención de los esbozos laterales en la formación definitiva del tiroides humano no puede ser puesta en duda. Y tales esbozos laterales toman origen, no en el "cuerpo último branquial", sino en la cuarta bolsa branquial.

2) Histogénesis.

La histogénesis del tiroides ha sido estudiada por diversos autores en especial Remack 1855, Müller 1871, Wolfler 1880-1883, Prenant 1901, Verdun 1897, Kinsbury 1915 y 1935; Morris 1916 y 1918, Levi 1927; Bucciante y Maspes 1930. Weller 1933. El primitivo esbozo tiroideo está formado por un blastema compacto, avascu-

lar, en el cual los límites celulares son imprecisos y mismo imposibles de distinguir.

Esto no permite decir que se trata de una formación sincitial. En el seno de este blastema compacto empieza a notarse, ya en un período muy precoz, un esbozo de ordenación de las células. Pronto aparecen en el seno del blastema áreas redondeadas, irregulares, en las cuales han desaparecido los núcleos celulares. Estas áreas presentan aspecto granuloso, degenerativo y no es raro ver en ellas restos celulares, notándose a veces en el interior de una de estas áreas un espacio privado de contenido. Crecen tales "áreas regresivas" adicionalmente hasta alcanzar la periferia. Comunica así un área regresiva con el mesénquina y es penetrado por este que lo hace mediante un capilar y las células que lo rodean. Al mismo tiempo, todo alrededor de la glándula, células mesenquimatosas se movilizan penetrando dentro del blastema; éste, como consecuencia de la invasión mesenquimatosa se dispone en láminas de dos filas celulares yuxtapuestas, dirigidas en sentido cráneo-caudal, anastomosadas mediante láminas secundarias (Norris). Esta disposición que ahora se manifiesta netamente, no es producida por la invasión mesenquimatosa sino que ésta aprovecha la disposición ya esbozada del blastema y que hemos mencionado, para disponerse, en la forma descripta.

La imagen histológica de ésta etapa aparece en las preparaciones como una red de cordones de dos filas de células entre cuyas mallas se halla el mesénquima vascular. Entre los vasos y las células parenquimatosas hay cierta cantidad de mesénquima; pronto el contacto entre vasos y células parenquimatosas se hace íntimo por desaparición del mesénquima interpuesto.

El resultado es que la glándula aparece entonces con un aspecto de nido de avispa muy característico. Ya puede empezar a verse la histogénesis de las vesículas. Estas empiezan a aparecer en la región periférica del esbozo, y en los primeros estados es aquí que se hallan exclusivamente. En una de las láminas celulares descriptas empie-

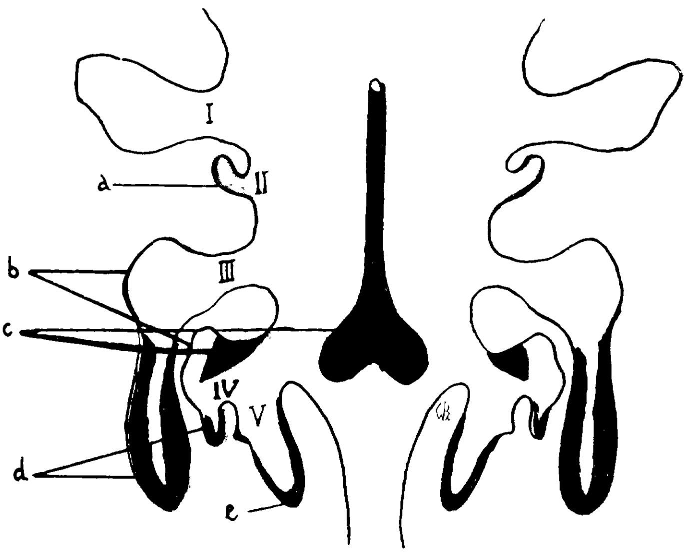


Fig. 1. — Esquema del origen de los órganos branquiales y del tiroides (Según Grosser modificado).

I, II, III, IV V arcos branquiales. (a) (en gris) primordia de las amígdalas. (b) (en celeste) primordia de la paratiroides. (c) (en negro) brote mediano tiroideo y brotes laterales que toman origen de la IV bolsa branquial (Weller). (e) "cuerpo último branquial" que interviene probablemente también en la formación del tiroides. (d) (en azul) primordium tímico.

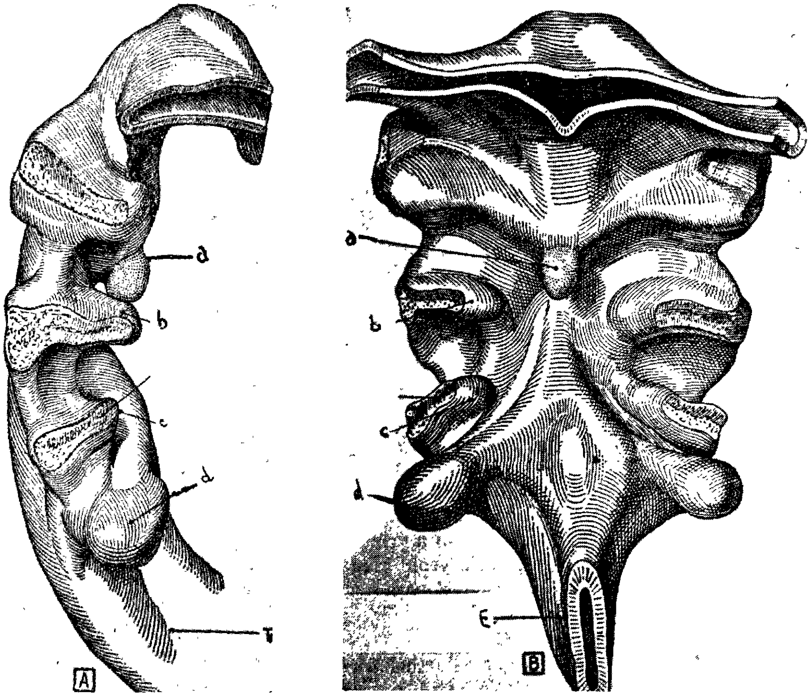


Fig. 2. — A. — Aspecto lateral de la faringe de un embrión de 4 mm. B. — Vista frontal del mismo. Pueden verse los primordia mediano y laterales del tiroides (de Weller, 1933). (a) Componente tiroideo mediano. (b) II bolsa branquial. (c) Primordium tímico. (d) Componente tiroideo lateral. (e) Tubo tráqueo - esofágico.

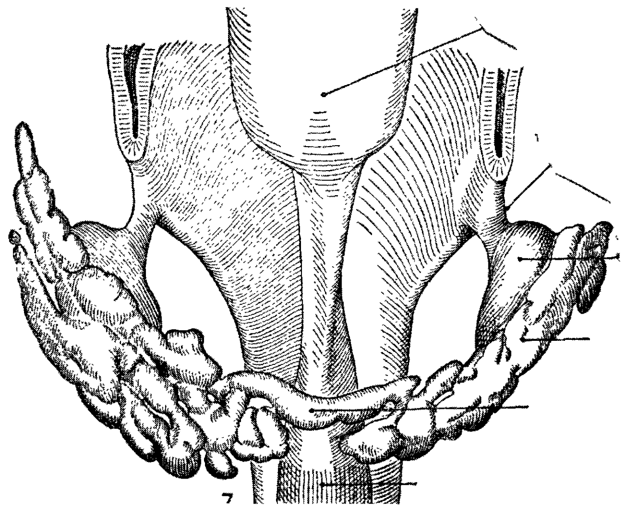


Fig. 3. — Vista ventral del componente tiroideo mediano y estructuras afines de un embrión humano de 16 mm. Está ya en contacto con los componentes laterales. El tiroides medio está formado de series de cordones que se continúan entre si (de Weller, 1933). (a) Laringe. (b) Pedículo del componente tiroideo lateral izquierdo. (d) Componente tiroideo mediano. (e) Istmo. (f) Tráquea.

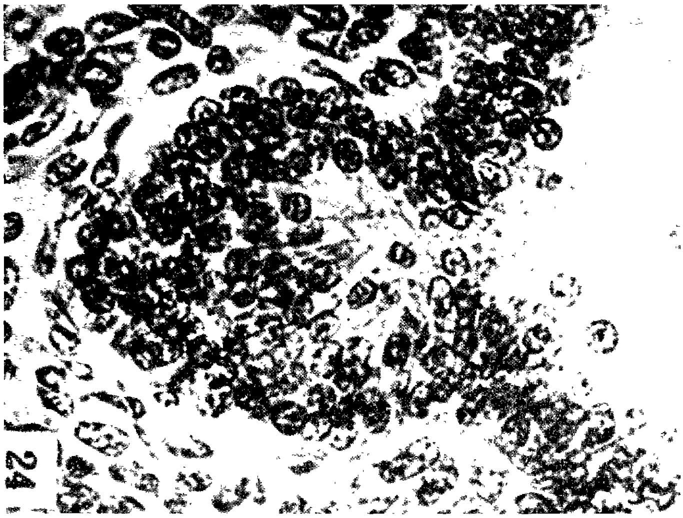


Fig. 4. — Corte frontal de un tiroides mediano de un embrión humano de 4 mm. Sus células son muy similares a las del revestimiento faríngeo. El epitelio tiroideo es algo más grueso que el faríngeo (de Weller, 1933).

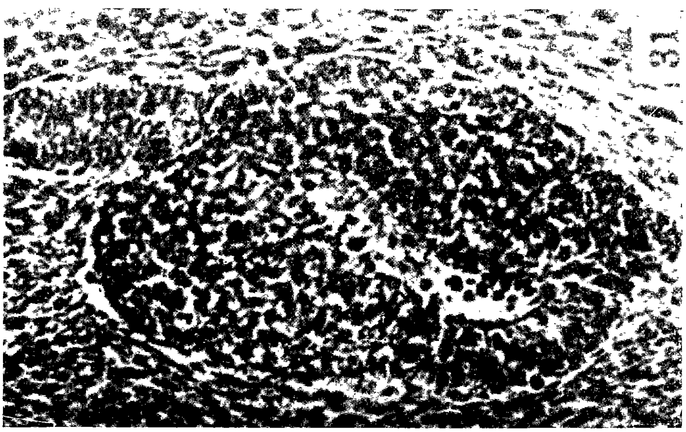


Fig. 5. — Sección frontal del tiroides lateral de un embrión de 16.8 mm. El pequeño nódulo oval situado abajo es parte del tiroides medio (de Weller, 1933).

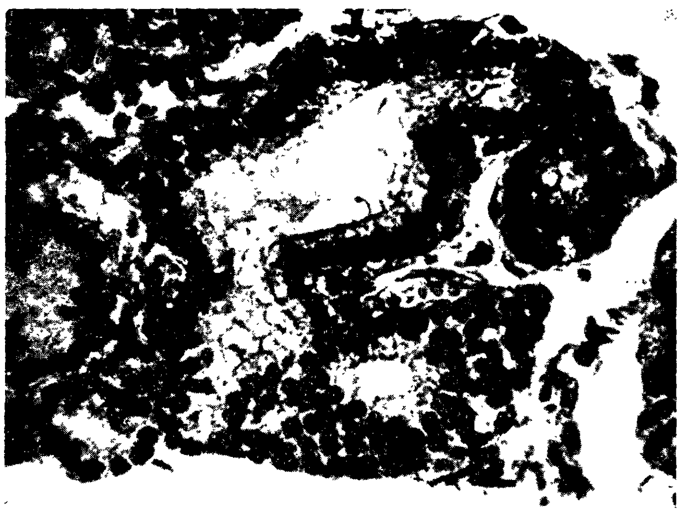


Fig. 6. — Folículo de forma irregular por la presencia de varios estrangulamientos que producirán otros tantos folículos secundario. Feto de 190 mm. (de Bucciante y Mapes, 1930).

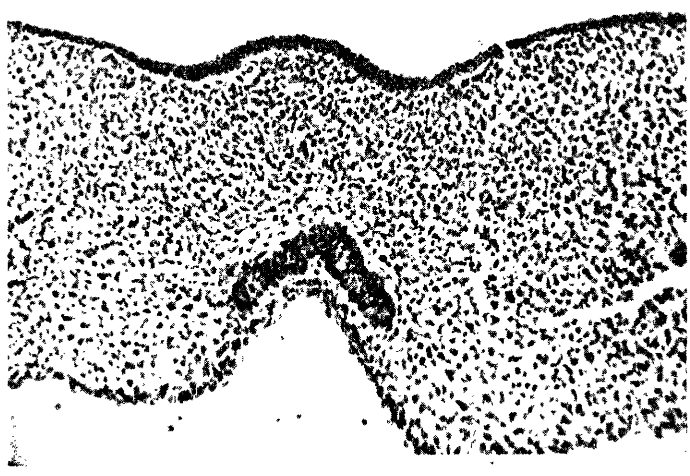


Fig. 7. — Tiroides en forma de Y en el que pueden verse ambos lóbulos laterales. Embrión de cerdo de 8 mm.



Fig. 8. — Lóbulos tiroideos con estructura trabecular de un embrión humano de 20 mm.



Fig. 9. — Ambos lóbulos tiroideos en un embrión humano de 22 mm. El de la izquierda aparece más disociado por la penetración mesénquima.



Fig. 10. — Esbozo tiroideo de un embrión humano de 15 mm.



Fig. 11. — Vista del modelo en cera de la reconstrucción de los folículos de una glándula humana normal (de **Rienhoff**, 1930).

za a notarse una pequeña cavidad, rodeada de 2 o más células, sin que pueda verse ningún contenido en su interior. Cuando son solamente dos elementos los que forman la vesícula, su cavidad se halla constituída en porciones aproximadamente iguales por cada una de ellas. Luego intervienen otros elementos celulares y se forma una vesícula de 8 o más células. Se constituyen así los "folículos" primarios. No es raro que en su pared aparezcan folículos pequeños de dos células.

Constituídos en esa forma los folículos primarios, estos sufren estrangulamiento o brotes laterales que luego se independizan y se forman así los folículos secundarios o definitivos. Es curioso destacar que también en esta etapa es más precoz la diferenciación de la zona periférica que la de la central, pues en tanto esta se halla aún formada exclusivamente de cordones y algunos folículos pequeños primarios, aquella ya se ha constituído con folículos secundarios. Más adelante veremos que esta heterogeneidad en la glándula tiroides aparece también en el adulto, en cuanto a su capacidad funcional.

Es un problema discutido el referente a la época del desarrollo embrionario en que aparece coloide; (embrión humano de 8 mm. Levi, de 60 mm. Norris, de 25 a 40 mm. Wegelin). En todos los casos el coloide es de aspecto diferente al del adulto y el problema tiene interés para conocer el momento en que el tiroides empieza a funcionar, o al menos empieza a funcionar de la manera que lo hace en el adulto.

En el momento de nacer el tiroides está formado por pequeños folículos, apretados, la mayoría de los cuales no presentan coloide. Después del 2º mes el coloide empieza a acumularse y a distender los folículos y este almacenamiento de substancia coloide, prosigue durante el resto de la vida con un determinismo preciso que ha sido fijado por Montes de Oca y por Schaer.

3) Funcionalidad del tiroides fetal.

¿Funciona el tiroides fetal? Naturalmente que debe

aceptarse "a priori" que cualquier estructura fetal debe tener su significación funcional, aún cuando no la conozcamos, y que no se halla a simple título de estructura inerte. La pregunta debe pues ser precisada en el sentido de si funciona como la glándula tiroides del adulto, segregando una hormona que se vierte en la corriente sanguínea y cual es el destino de esta hormona.

Experimentalmente ha sido abordado el asunto por Smith y Rumph quienes demostraron que las glándulas de feto de cerdo de 70mm. de longitud eran inactivas y que en fetos de 90 mm. eran por el contrario activas. Relacionan esto con el coloide tiroideo que está ausente en los fetos de 7 cmt. y presente en las de 9. Piensan los autores que el coloide es el índice de la actividad de la glándula.

Nos parece fuera de duda que una glándula que interviene tan activamente en el mecanismo de la diferenciación tisular, proceso el más importante de toda la ontogenia, ha de funcionar durante la vida fetal.

Fenger pudo demostrar la existencia de iodo en tiroides fetales de vaca, oveja y cerdo ya al segundo o tercer mes. En el hombre se pudo determinar la existencia de iodo ya al sexto mes. Por reacciones inmunológicas de precipitación se ha podido determinar (Hektoen y Schulhof) la existencia de tireoglobulina en el feto humano, ya hacia el tercero o cuarto mes. Trozos de tiroides humano de embriones de 10 cmt. de longitud transplantados en renacuajos producen aceleración del desarrollo.

Todos estos hechos demuestran la actividad secretora indudable del tiroides fetal. Por otra parte se ha podido comprobar que hay una independencia hormonal tiroidea bastante grande entre la madre y el feto.

Sin embargo en casos patológicos se puede manifestar una trasmisión de hormonas a través de la placenta. El recién nacido que tiene una atireosis puede no ser sin embargo un insuficiente tiroideo, pero la insuficiencia se manifestará tan pronto falta la hormona materna.

Por otra parte es muy posible que haya una depen-

dencia (o interdependencia) entre el desarrollo y la actividad tiroidea de la época embrionaria y el desarrollo y la actividad pre hipofisaria. Este hecho ha sido puesto de manifiesto en reptiles y batracios en las que la hipofisectomía en estado larvario impide el desarrollo de la tiroides.

4) Contribución de la embriología al conocimiento de la patología tireoidea.

El conocimiento de la embriología del tiroides nos permite interpretar correctamente algunas malformaciones congénitas. Muchas disposiciones embriológicas que debieran ser transitorias pueden perdurar en el niño y aún en el adulto, dando origen a cuadros patológicos cuya puntual comprensión solo puede ser alcanzada con un preciso conocimiento de las transformaciones que sufre la región cervical, y en especial el esbozo tiroideo, hasta alcanzar su posición, forma y estructura normal.

En primer término la persistencia del ductus tireogloso que cuando existe en el adulto se le encuentra tapizado por un epitelio vibrátil y que puede sufrir una transformación quística única o múltiple. Aparece entonces lo más frecuentemente en la raíz de la lengua, un quiste de contenido seroso tapizado por un epitelio ciliado. Otras veces es una porción de tejido tiroideo situado al lado del ductus tireogloso que prolifera y se transforma en un adenoma.

Faltas de migración, si puede emplearse este término, puden también observarse. Entonces el órgano permanece inmediato a la base de la lengua y provoca allí una saliente de naturaleza tumoral. En un caso de Conheim la extirpación de este tumor lingual fué seguido de un cuadro de intensa insuficiencia tiroidea.

Desarrollo de tiroides accesorios, aunque raramente, puede verse.

El caso siguiente es en ese sentido muy demostrativo.

M. R. de M. 37 años. Consulta por presentar una tumoración

del tamaño de una ciruela, situada sobre el borde anterior del esternocleido-mastoideo izquierdo a la altura del hueso hioides. Se extirpa el tumor que en el acto operatorio demuestra hallarse por fuera de la vaina del músculo y adherido a la vena yugular y a la arteria facial. El tumor se halla bien encapsulado. El estudio histológico del tumor extirpado demostró que se trataba de un tejido tiroideo. Se trataba pues de un tumor formado a punto de partida de un nódulo tiroideo aberrante.

El cuadro de máxima alteración congénita del tiroides es indudablemente la atireosis total que al parecer puede ser compatible con la vida, claro está que en el estado de idiocia mixedematosa.

También la histogenesis de la glándula es de valor para el conocimiento de la patología de la misma.

Como veremos más adelante algunos cuadros patológicos han sido interpretados, considerándolos una regresión de la estructura glandular a una etapa embrionaria (adenoma fetal, etc.). Comprender esta idea aún cuando sea para rechazarla, exige, naturalmente, conocer la histogénesis de la glándula.

III

ESTRUCTURA DEL TIROIDES

Cápsula.

La glándula se halla rodeada por un tejido conectivo laxo en forma de cápsula muy tenue, que no es más que una dependencia del tejido conectivo profundo del cuello. No forma una verdadera cápsula a la manera del bazo o de la albugínea testicular, pero indudablemente puede notarse esa disposición laminar especial del conectivo que, por otra parte, ya puede verse en torno al brote epitelial faríngeo que forma al tiroides, representado allí por una tendencia del mesénquima a disponerse en capas.

2) Parénquima.

El parénquima rodeado por esta formación conectiva se halla constituído por vesículas o folículos (de "follis" fuelle, bolsa,) entre los cuales se hallan elementos celulares que no se disponen tapizando una cavidad (islotes embrionarios de Wolfler).

A. — El folículo tiroideo.
a) Forma

El primer problema que debemos estudiar es el de la morfología de las vesículas tiroideas. En general es clásico admitir que tienen una forma groseramente esférica. De ahí que cualquiera sea la dirección del corte siempre presentan una forma vagamente circular. Según ciertos autores no sería posible observar comunicaciones de los folículos tiroideos entre sí, índice indudable de que son totalmente cerrados, pero hay histólogos (Boechat, Streiff) que pretenden haber comprobado la existencia

de uniones entre vesículas próximas. Rienhoff ha retomado recientemente el estudio descriptivo de la morfología de los folículos tiroideos humanos, valiéndose de métodos de reconstrucción mediante placas de cera, en las cuales se recorta el contorno externo e interno de los folículos correspondientes a series de cortes y luego se arma la reproducción plástica del tejido mediante la superposición de todas estas placas. También utilizando buenos maceradores, ha podido obtener satisfactorias disecciones de folículos pudiendo en consecuencia tener una idea "de visu" de la conformación exterior de los folículos. En primer lugar describe la existencia de tabiques conectivos llevando vasos y nervios delimitando vagamente zonas, por otra parte, ampliamente comunicadas entre sí, y que presentan forma, tamaño y disposición diversas. Cada una de estas zonas contiene folículos de diferente configuración y dimensiones. En ningún caso ha podido hallar zonas glandulares total y perfectamente delimitadas y separadas del resto de las glándulas por tejido conectivo, (lóbulos).

Los folículos más externos poseen una forma en "hoja de palma" consecutiva a un gran aplastamiento tal vez causado por fenómenos mecánicos que se producen en el cuello. Es también curioso que tales folículos se traslapan unos a otros "mucho más de lo que lo hacen las plumas de un pájaro".

Las folículos más profundos pierden esta disposición aplastada. Mediante la micro-disección valiéndose de púas de puerco espín y de oso hormiguero logró Rienhoff individualizar los folículos del tiroides humano normal. Lo hacía en primer término dejándoles toda su vascularización en forma de red capilar peri-folicular, la cual era cuidadosamente extirpada luego. En esta forma aislaba totalmente el folículo del cual podía estudiar así la forma exterior. Como muestra la fotografía hay una gran diversidad en el tamaño de los folículos con una neta preponderancia de los folículos pequeños sobre los grandes. Los folículos varían desde 0.02 mm. de diámetro hasta 0,897 mm.

pero sólo unos pocos alcanzan este tamaño. No parece haber sistematización alguna en cuanto a la distribución de los folículos por su tamaños estando en realidad irregularmente mezcladas. La forma de los folículos varía tanto como el tamaño y no se hallan dos folículos exactamente iguales. Los pequeños se aproximan más a la forma esférica que los mayores pero los había esféricos, globulares, oblongos, triangulares, cuboidales, exagonales, octogonales, etc. Algunos facetados a consecuencia de la presión de sus vecinos. A veces ahuecados en su extremo donde alojan el domo de un folículo vecino. Con todo, prevalece una forma grotescamente ovoidal. El contorno era siempre liso, sin excrecencias ni constricciones. No hay reunión ni ramificación de un folículo con otro. Son unidades discontínuas y separadas. No hay formación de tubos.

En cuanto a la forma de la cavidad folicular, cuando para la reconstrucción se toma en cuenta el contorno interno de cada folículo, es mucho más irregular y menos esferoidal que la superficie externa lo cual es debido al plegamiento del epitelio de revestimiento. Hay así, folículos que parecen dar origen a brotes laterales o presentar estrangulamientos, que no son más que anfractuosidades de la luz, que no se traducen al exterior.

b) Volumen de los folículos.

El volumen de los folículos tiroideos sufre variaciones de diferente significación. En primer lugar y como veremos en detalle más adelante, se modifica con el estado funcional de la glándula. En segundo lugar varían de tamaño según la edad del individuo. Thomas ha demostrado que ésta variación de tamaño con la edad seguía una curva progresiva muy neta. Para demostrar esto midió un gran número de folículos de 8 glándulas normales tomando de cada folículo la longitud de dos diámetros perpendiculares, que sumaba y dividía por dos; hallando así el diámetro medio de un folículo.

Sumando los diámetros medios de todos los folículos y dividiendo por el número de folículos, halló el diámetro folicular medio de una glándula. Si entonces construía una gráfica situando en las ordenadas la edad de cada individuo y en las abscisas el diámetro folicular medio de la glándula de ese individuo, se obtiene una curva que asciende rápidamente desde el nacimiento hasta los cuatro años, para después seguir una pendiente mucho más suave hasta los 31 años, edad máxima estudiada por el autor. El diámetro folicular medio de cualquier glándula en hiperfunción ocupaba siempre un punto que se hallaba por debajo de dicha línea.

A primera vista parece aceptable esta manera de estudiar el asunto y sus resultados por lo tanto son satisfactorios. Sería interesante conocer la opinión de un especialista en estadística ya que sabemos que cualquier factor indebidamente considerado puede falsear totalmente el resultado.

B. — El epitelio folicular.

Cada folículo se halla revestido por un epitelio monoestratificado que según es clásico considerar está formado por células cúbicas. Es un epitelio cúbico simple. Debemos en esta afirmación hacer correcciones fundamentales; en primer lugar la forma de las células epiteliales tiroideas y en especial su altura varía con el estado funcional de la glándula; y en segundo lugar, aún en aquellos momentos fisiológicos en que la altura de las células es igual que su ancho, y que en consecuencia el corte longitudinal de las mismas, da una imagen cuadrada, aún en esos casos, la forma no es cúbica porque la base de la célula no es cuadrada sino poligonal, lo más frecuentemente penta, exa, o heptagonal, como hemos podido comprobar repetidas veces. Cada célula posee por tanto la forma de un prisma de base poligonal de 5, 6 o 7 lados y raramente la de un cubo. Lo que habitualmente se halla en un tiroides humano normal de una persona joven es

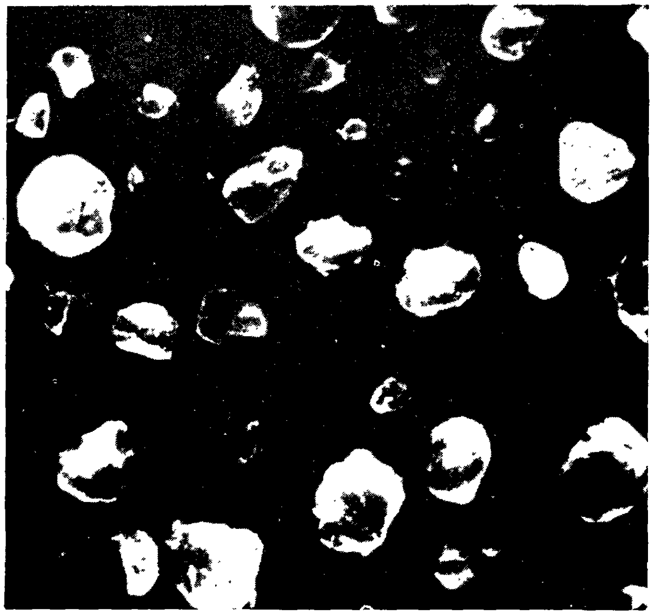


Fig. 12. — Folículos disecados de una glándula tiroides humana normal (de Rienhoff, 1930).

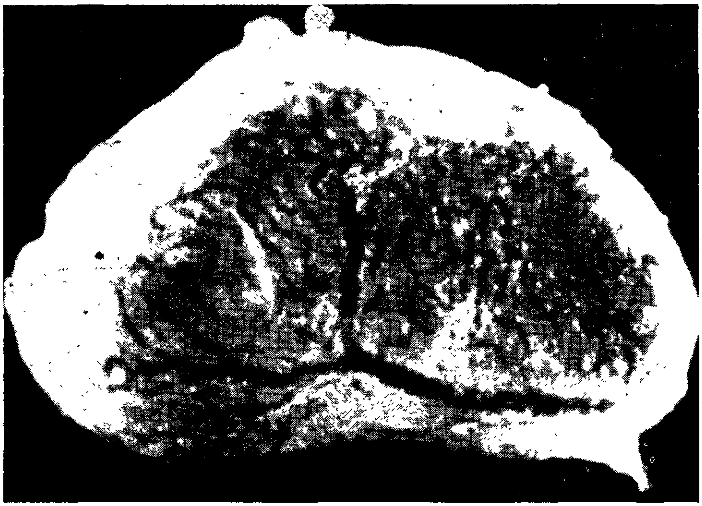


Fig 13. — Folículo con los capilares inyectados. Tiroides humano normal (de Rienhoff, 1930).

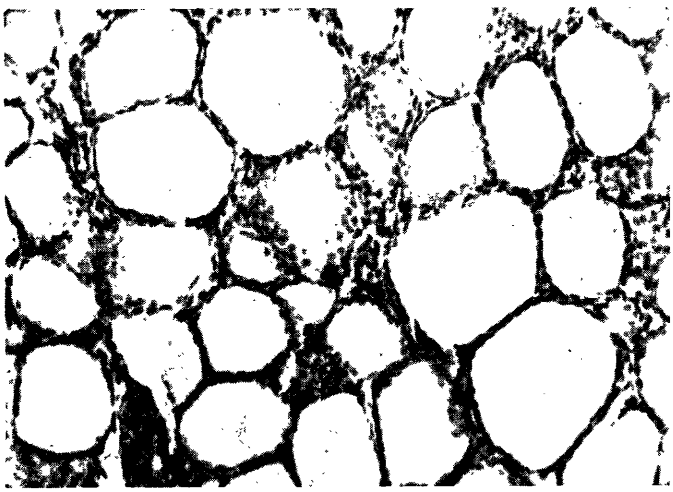


Fig. 14. — Aspecto general de una glándula normal en fase de reposo.

un epitelio bajo, de igual ancho que alto, de donde se sacó la errónea conclusión del epitelio cúbico tapizando las vesículas.

Ya desde Lagendorff, se han descrito diferencias entre las células que tapizan las vesículas. Este autor creía que existían dos tipos de células; "las células principales" de citoplasma claro y las "células coloides" que encierran granos de secreción coloide y en consecuencia fuertemente coloreables. Se vió bien pronto y es hoy admitido sin vacilación por casi todos los autores que la diferencia entre diferentes formas de células en las vesículas tiroideas no corresponde a variedades distintas de elementos, sino a diversas etapas funcionales de una única clase de células. Debemos recordar sin embargo que Bensley todavía acepta la primitiva concepción dualista de Lagendorff. Thomas considera a las células de Lagendorff como elementos en vías de desintegración. Una vez destruidos varios elementos de esta clase pertenecientes a folículos vecinos se podrían fusionar vesículas que hasta entonces fueron independientes.

Describiremos en consecuencia las células tiroideas con todos sus componentes y luego estudiaremos las variaciones funcionales, del conjunto.

a) Forma.

La forma de la células de revestimiento del tiroides o mejor su altura sufre variaciones importantes según el estado funcional de la glándula. En la glándula en hipofunción tal como se puede producir, mediante la administración de iodo, tal como se la encuentra espontáneamente en los bocios — con hipotiroidismo — el epitelio es bajo siendo más importante su ancho que su altura. En los estados de máxima hipofunción se halla un epitelio que adquiere un carácter casi endotelioide. Al contrario en las glándulas en hiperfunción ya sea espontánea, como se halla en la enfermedad de Graves-Basedow, ya sea experimentalmente provocada, como puede hacerse en el ani-

mal con toda seguridad, mediante la administración del principio tirotropo del lóbulo anterior de la hipófisis, el epitelio es alto alcanzando a tener dos o tres veces más alto que ancho. Puede decirse en general que el alto de las células, y en consecuencia su forma sufren variaciones en el curso de la secreción tiroidea.

b) — Situación de las células en el folículo.

Los elementos celulares se hallan unidos por el lado externo mediante la fina red de reticulina que rodea y da consistencia a cada folículo, y por la zona apical se hallan unidas por un verdadero sistema de banda de cierre. Este sistema fué ya señalado por Cajal y nosotros hemos podido ponerlo de manifiesto, tanto por la hematoxilina de Heindenhain, como por el método de Achúcarro con óxido de plata amoniacal y las variantes que para el mismo propuso Río Hortega (ver figura 17).

No puede hablarse en el tiroides de una membrana basal en el sentido comunmente dado a esta designación: Volveremos a ocuparnos de esta, al hablar del retículo de la glándula.

c) — El centro celular.

En los animales inferiores (selacios) el epitelio de los folículos está formado por células flageladas. Es probable que, como sucede en toda célula flagelada el centro celular, adquiera en estos animales una gran significación. En los mamíferos y en el hombre, en que no quedan restos del primitivo flagelo de las células tiroideas, existe sin embargo un centrosoma, que se halla invariablemente en el polo superficial.

Zipkin ha descrito una forma especial de tumor tiroideo, que fué posteriormente estudiada por Masson quien halló el diplosoma en situación basal y también desviados hacia ese polo, los gránulos de secreción. Considera esto como una "vesícula invertida", consecutiva a un cambio

en la polaridad de las células tiroideas. "Les variations de leur fonction et de leur groupement sont accompagnées par une migration des centrosomes qui se placent toujours dans leur pole secretoire" Masson.

d) — El condrioma.

Para el conocimiento del mecanismo funcional de célula glandular, no puede prescindirse del estudio metódico del condrioma que, conjuntamente con el aparato de Golgi, son los dos orgánulos celulares que han demostrado una mayor variación durante el ciclo secretorio de toda célula glandular. Sin embargo, es poco lo que hasta hoy podemos decir respecto a la forma en que las mitocondrias intervienen en el proceso de elaboración de una substancia, que eso es "secreción".

Todavía hoy permanece en pie la sentencia de E. V. Cowdry (1925). "In the first place, it is quite obvious that "the investigation of mitochondria will never achieve the "usefulness wich it deserves as an instrument for advance "in biology and medicine, until we know much more of "their chemical constitution as the only accurate basis "for interpretation of our findings. In other words, we "must wait upon the slow development of direct, qualita- "tive, cellular chemistry". Mientras tanto debemos contentarnos, con el registro, lo más prolijo que sea posible, de las modificaciones que sufra el condrioma, en los diversos momentos de la secreción, y tratar de relacionarlos con los cambios de todos los otros elementos celulares.

El condrioma debe ser considerado como el componente menos disperso de un sistema coloidal complejo, fundamentalmente constituído por una fase de mayor dispersión, el hialoplasma, y una de menor dispersión, los condriosomas. Entre ambas fases se producen cambios activos de sustancia, como ha podido comprobarse en células cultivados "in vitro", observando disolución de algunos condriosomas, y al contrario formación de otros nuevos en el seno del hialoplasma (Levi). Sería pues un siste-

ma perfectamente reversible. Puede aceptarse que el condrioma actúa principalmente creando superficies y provocando así la concentración de sustancias a su nivel. Leconte de Nouy y Cowdry han podido medir cuidadosamente la superficie del condrioma, resultando que es mayor que la del núcleo, bien que éste posee un volumen cinco veces mayor que el volumen total de los condriosomas. Se logra pues la creación de una vasta superficie interfases. A su nivel ocurren por lo tanto fenómenos de adsorción que, aumentando la concentración de diversas substancias, facilita la producción de reacciones químicas diversas.

Es seguro que la acción de los condriosomas no se limita a la pasividad de un cuerpo que crea simplemente una superficie, sino que la substancia que la forma debe intervenir en algún sentido en la formación del producto de secreción. Hay motivos para aceptar que estos cuerpos se hallan formados por un complejo lipo-proteico; sin embargo poco más puede agregarse. Es poco probable que la substancia química que los forma se transforme en un producto de secreción. Esto es seguramente imposible para algunas substancias. "That masses of this material should "bodily transform into hemoglobin which contains iron, "chlorophyll, which contain magnesium, and the colloid "of the thyroid gland with its iodine is unlikely. These "three elements are probably derived from the cytoplasm" Cowdry. Mejores fundamentos tiene la hipotesis que supone que los condriosomas son el soporte material, de diversos factores ezimáticos, especialmente vinculados a los fenómenos de oxidación y reducción celular. Watrin en 1922 ha comprobado la localización mitocondrial de las oxidasas en los plexos coroides. Marinesco, (1922) admite en general una estrecha relación entre mitocondrios y oxidasas. M. Prenant (1924) ha descripto la existencia de peroxidasas, en el condrioma de numerosos elementos celulares. Joyet-Lavergne dice haber hallado glutation en el condrioma, hallazgo que pone en duda Parat. De confirmarse el hallazgo de Joyet-Lavergne, tendría especial

significación dada la importancia del dipéptido antedicho en la respiración celular, y su actividad conocida como activador de enzimas. Finalmente, Giroud y Leblond, han visto, con su técnica, reducirse el nitrato de plata, a nivel del condrioma, al menos en ciertas células, lo que permite localizar en él la existencia de ácido ascórbico, vitamina de singular importancia en los procesos de oxidación y reducción.

El condrioma de las células tiroides fué estudiado por Bensley, quien describe su situación próxima a la luz del folículo. Este hecho debe ser considerado según el autor, teniendo en cuenta la primitiva polaridad de la glándula hacia la luz, la cual sufrió una inversión quedando sin embargo como recuerdo de su poralidad anterior, la primitiva disposición del condrioma. Nicholson estudió las variaciones del condrioma tiroideo del cobayo en diversos estados experimentales, como ser hiperplasia compensadora, inhalación de oxígeno, ligadura de los vasos sanguíneos, ayuno, envenenamiento por fósforo, etc. Thomas estudia el condrioma del tiroides humano, con referencias a los tipos de células secretorias, que él ha descrito.

El condrioma en las células tiroideas, se halla bastante homogéneamente distribuído, en el citoplasma celular pudiendo distinguirse dos porciones una apical y una basal. Esta última presenta condriocontos que se disponen ordenadamente paralelos en tanto que los condriosomas apicales son mucho más irregulares tanto en forma como dirección. En esta zona se hallan granos más o menos abundantes, y filamentos. Thomas resume sus estudios sobre el condrioma tiroideo, afirmando que existen dos formas de condriosomas:

a) Una forma filamentosa.
b) " " granulosa.

Sin embargo el autor no puede aceptar que el tipo secretor y el tipo excretor de células posean una forma especial de condrioma. Veremos que nuestros estudios re-

chazan esta manera de interpretar los fenómenos. Cree Thomas que la forma de los condriosomas, depende de algún factor extra tiroideo, porque cuando el condrioma es granuloso en la célula parenquimatosa, lo es también en los elementos conectivos, y en los endotelios vasculares. El estado de fragmentación del condrioma, se debería a alguna variación de la composición química de la sangre. Nosotros pensamos que antes de llegar a dicha conclusión, hay que eliminar toda posibilidad de que pueda tratarse de una acción de los reactivos, que atacan por igual a todos los elementos celulares.

Por el contrario nosotros hemos visto, que la forma de los condriosomas varía con el tipo celular que se considere, o mejor con el estado funcional de la célula. En los elementos altos, columnares, de citoplasma claro, que deben ser considerados como células en hiper-increción, el condrioma es filamentoso. Nuestras investigaciones han sido realizadas con las técnicas de Altman, de Regaud y de Achúcarro y variantes, y con todas ellas hemos podido comprobar este hecho.

Se han descrito en el folículo humano células llamadas "ricas en mitocondrias" y se caracterizan por una enorme cantidad de granulaciones mitocondriales dispersas en el citoplasma. Seecof, que las ha estudiado cuidadosamente dice: "The mitochondria-rich cells are more "numerous in the human gland than in the gland of the "common laboratory animals. In the human gland the "variation in the number of the mitochondria-rich cells "are associated with such factors as age, the presence of "adenomatous, changes in the gland or both." Es indudable que se hallan frecuentemente en los folículos humanos, en especial patológicos, algunos elementos celulares que sorprenden por la gran cantidad de granulaciones que presentan en su citoplasma, pero no es menos cierto que hay que forzar algo los hechos para admitir que dichos gránulos sean mitocondrias. Ni su disposición, ni su forma, ni su tamaño, concuerdan con el que caracteriza el condrioma granuloso de la tiroides. Nos parece

más verosímil relacionar dichos elementos a las granulaciones de coloide que pueden observarse en las células. Hasta tanto no haya estudios más precisos nos parece prudente no adelantar apreciaciones que pueden resultar apresuradas, especialmente cuando se quiere caracterizar un tipo celular, mediante este solo hecho.

e) **El aparato de Golgi.**

El aparato reticular interno fué descubierto por Golgi en 1898, aplicando su técnica del cromato de plata, ligeramente modificada, al estudio de la célula nerviosa. Desde entonces, pese al cúmulo verdaderamente enorme de trabajos publicados sobre el tema, a la aparición de nuevas y más perfectas técnicas y a los esfuerzos para desentrañar su significación funcional el progreso ha sido insignificante. Nada se sabe hoy con precisión sobre su función y mismo su existencia ha sido puesta en duda por numerosos citólogos, a causa de la imposibilidad de ponerlo de manifiesto en células vivas. Sin embargo, la constancia de su forma, sea cualquiera la técnica que lo revele, la existencia de ciclos secretorios bien comprobados, que se repiten con toda regularidad; la existencia de alteraciones patológicas que acompañan siempre a determinados cuadros morbosos obligan a considerar el aparato reticular interno, como una formación celular que se comporta como si preexistiese en la célula viva y acompañase los cambios funcionales que en ella se producen.

La crítica a las técnicas de impregnación argénticas, ha perdido gran parte de su valor desde que Turchini demostró, mediante la historadiagrafía que es el nitrato de uranio el que se fija al nivel del aparato de Golgi.

Permanece sin embargo el argumento de su invisibilidad en células vivas y de que falte a su nivel cualquier diferencia de consistencia en el citoplasma (Kitte y Chambers) de manera que si existe es, físicamente al menos idéntico al citoplasma.

Cambios de forma y situación del aparato de Golgi

han sido demostrados primeramente por Golgi y por su discípulo D'Agata en las células de secreción mucosa de las criptas gástricas. Es curioso que ya en ese trabajo se haya notado cierta migración del aparato en el curso de la secreción. Más precisos y notables cambios describió Cajal en el aparato reticular interno de las células caliciformes del intestino en el curso de la secreción.

En el tiroides, Cowdry demostró que el aparato reticular interno podía hallarse ya sea en el polo apical de las células, es decir entre el núcleo y la luz o todavía, más raramente, en el polo basal es decir entre el núcleo y el capilar. "There seems to be a kind of ebb and flow" (Cowdry). Esta modificación en la situación del aparato de Golgi podría afectar a una sola célula en un folículo o al contrario, en forma simultánea a todos los elementos que tapizan la luz de un folículo. Sorprendió esta variación porque hasta aquella fecha, era aceptado el hecho observado por Cajal de que en todos los elementos glandulares el A. G. ocupa siempre el polo mundial. Al descubrirse la disposición anteriormente descrita, en el tiroides se supuso, con razón que dicho fenómeno traducía un cambio en la dirección de la secreción. El aparato de Golgi pasó entonces a ser un excelente indicador de la polaridad celular.

En el tiroides humano se observa, como en el cobayo, que estudió Cowdry este cambio en la situación del aparato. Este se presenta con el método de Cajal, único que hemos empleado para su estudio, constituído por unas pocas trabéculas bastante gruesas y varicosas y algunos granos pequeños. El aparto toma en conjunto la forma de un cono que se sitúa como un pequeño sombrero sobre el núcleo. La forma y tamaño del aparato varía según que consideremos elementos celulares bajos, en reposo, o elementos altos activamente funcionales. En los primeros el aparato es mayor y formado por trabéculas y vesículas más voluminosas y groseras en tanto que en los elementos hiperfuncionantes el aparato se caracteriza por su pequeñez y la finura y delicadeza de sus filamentos.

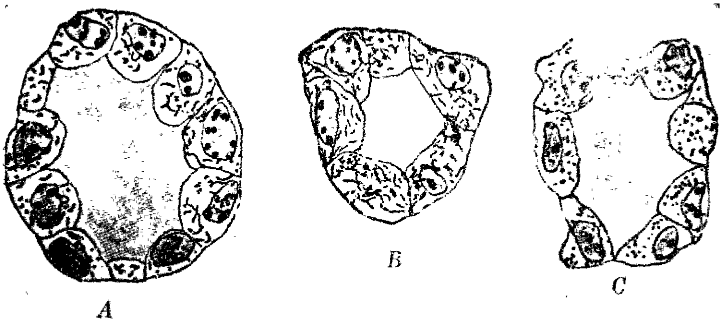


Fig. 15. — Distintos aspectos funcionales del condrioma de las células foliculares tiroideas en el cobayo (de Nicholson, 1923).



Fig. 16. — Células tiroideas de cobayo adulto normal. A. — Aparato del Golgi en su disposición normal entre el núcleo y la luz. B. — Migración del aparato de Golgi hacia la luz. C. — Movimiento del aparato hacia la base de las células, (de Cowdry, 1922).

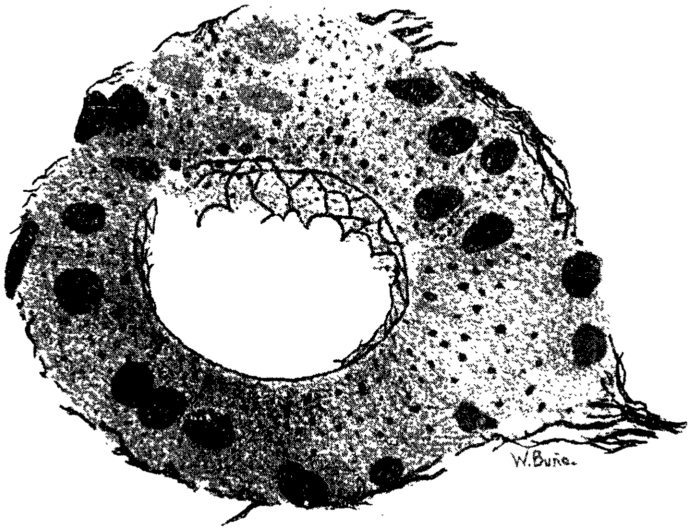


Fig. 17. — Bandas de cierre en un folículo tiroídeo. Método de Achúcarro.



Fig. 18. — Revestimiento de un folículo en función secretora perteneciente a un tiroides normal.





Figs. 19 y 20. — Revestimiento endoteloide en los folículos de un bocio coloide.



Fig. 21. — Aparato de Golgi del epitelio endoteliforme en una vesícula en hipersecreción coloide.

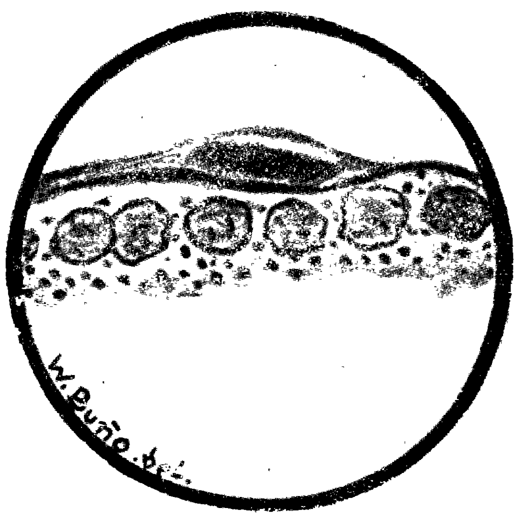


Fig. 22. — Condrioma en las células vesiculares de un bocio coloide.

f) Vacuolas.

Bensley demostró en el año 1916, la existencia de pequeñas vacuolas situadas en el polo inferior, basal, de la célula tiroidea, las cuales contendrían una substancia idéntica al coloide pero más diluída. Según el autor, estas vacuolas serían verdaderas vacuolas de secreción, en el sentido de que su contenido estaría formado por la hormona tiroidea. Bensley cree que normalmente la célula folicular segrega directa y continuamente hacia la luz del capilar; tan solo cuando la oferta de hormona sobrepasa a las necesidades del organismo, aquella se almacena en la luz de los folículos. Aún cuando hoy no podemos aceptar la hipótesis de Bensley en cuanto al mecanismo de secreción tiroidea, no es menos cierto que las vacuolas existen. No tenemos sin embargo un concepto de su significado.

c) El coloide tiroideo.

El interior de las vesículas se halla lleno de una substancia líquida, muy espesa, incolora, o ligeramente gris amarillenta, que es el coloide tiroideo. Desde el punto de vista químico, el coloide se coagula por el calor, el alcohol, el éter; se hincha por la acción de los ácidos y es digerido por los fermentos proteolíticos. Además da las reacciones del biuret, xantoproteica, y de Millon. Según Otswald estaría formado principalmente de tireo - globulina. Según Okkels también de núcleoproteicos.

Considerado histológicamente es un componente anhisto, que en general sufre fenómenos de retracción causados por la fijación, la inclusión y la acción mecánica de la navaja. Cuando es abundante casi siempre aparece resquebrajado y dispuesto en bandas paralelas. Se colorea bien por la eosina y los colorantes de anilina ácidos. Con el método de Mallory, aparece intensamente azul. Las lacas férricas de la hematoxilina lo colorean en negro intenso; la hematoxilina fosfo-túngstica de Mallory lo hace en rosado.

En general, en las glándulas normales, el aspecto general del coloide de los diversos folículos es muy homogéneo. Sin embargo puede hallarse algún folículo en el cual el coloide se presenta con menor afinidad tintorial para cualquiera de los colorantes y de aspecto granuloso. En algunos folículos pueden hallarse vacuolas de reabsorción, descriptas por Arón en la hiperfunción experimental del tiroides de cobayo. Estas vacuolas aparecen, como demostró Cowdry, con gran regularidad frente a cada célula Cuando hay muchas, pero no demasiadas, se puede contar el número de células, según el número de vacuolas visibles. Estas vacuolas marginales han sido interpretadas por Arón como producidas por la reabsorción de coloide; reabsorción producida por la actividad incretiva de la célula del tiroides. Thomas piensa al contrario, que la vacuola sea producida por un nuevo producto, un precoloide, que la célula vertería en el interior de la vesícula Después este precoloide se transforma en coloide. Winiwarter ha reforzado la hipótesis de Thomas, al comprobar que en el esbozo tiroideo, del embrión de cobayo, el primer producto de secreción, que aparece es más parecido al contenido de la vacuola que al coloide, sería pues un precoloide. En contra de esta concepción hay un argumento que yo considero fundamental y es que tales vacuolas, aparecen acompañando siempre una disminución de la luz de las vesículas, lo que no se puede comprender si se acepta que sean vacuolas de secreción y no de reabsorción.

Un estudio interesante del coloide tiroideo ha sido realizado recientemente por Gersch y Caspersson. Estos autores han investigado la curva de absorción del coloide, para la luz monocromática ultravioleta en distintas longitudes de onda. Mediante una técnica especial de Caspersson, con ayuda de la célula fotoeléctrica, se puede registrar directa y cuantitativamente la absorción de luz ultravioleta en un área bien definida y delimitada (de 0, 5 μ^2 aproximadamente) en cortes histológicos de un órgano cualquiera.

Este procedimiento les permitió estudiar el contenido

en tiroxina - diyodotiroxina, tanto en el coloide como en las células. En efecto, el coloide tiroideo, o mejor la tireoglobulina, tiene una curva de absorción muy característica en la región ultravioleta del espectro, que presenta dos máximas de absorción, localizadas en las vecindades de las 2800 A, la mayor y de las 3200 A la segunda. La primera es debida principalmente a la absorción producida por dos amino - ácidos, el triptofano y la tirosina (no tiroxina!). La última es causada casi exclusivamente por la absorción de tiroxina y diyodotiroxina. El primer máximo se considera como un índice de la concentración proteínica; el segundo como la medida del contenido en iodo. (Ver gráfica 1.)

Se analizaron las proteínas y el iodo orgánico de 100 folículos provenientes de 5 cobayos de 150 a 300 gramos de peso. Además de animales normales, se usaron también animales que fueron sometidos a un tratamiento con iodo, y otros débil o fuertemente estimulados con extracto de lóbulo anterior de la hipófisis. Las glándulas eran preparadas mediante el método del "freezing - drying". (1).

En esas condiciones se obtienen las curvas de la gráfica en que A. corresponde al folículo de un animal normal. B, al tratado con IK. y C. al débilmente estimulado con extracto de lóbulo anterior de la hiófisis.

Se observa que la forma de las curvas es muy semejante, variando tan sólo la altura de las mismas. Es pues diferente la concentración de proteínas y iodo orgánico total, y puede ser calculada por este método. Es interesante destacar que en el mismo animal se descubre una gran variabilidad de la concentración del I y proteínas en los diferentes folículos, pero siempre se mantiene la forma de la curva. En cambio, en el animal fuertemente estimulado con tirotropa, faltaba el "pico" de los 3200 A en el co-

(1) El proceder del "freezing-drying" iniciado por Altmann y perfeccionado por Gersch, consiste en fijar en forma casi instantánea los órganos en aire líquido. Luego se les deshidrata por medio del vacío, y se les impregna, digamos, con parafina obteniendo así una inclusión en parafina de tejidos que no han sufrido la acción de ninguna substancia química coagulante.

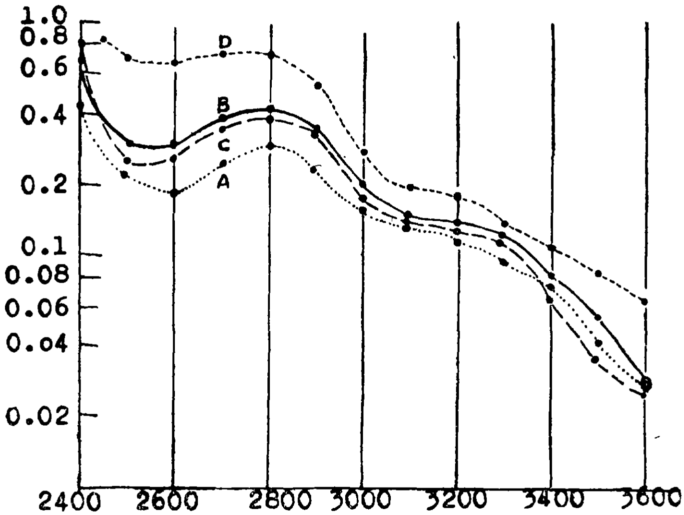
loide aunque se observaba perfectamente, en el citoplasma celular.

La forma de la curva demostraba la ausencia de iodo orgánico persistiendo el "pico" de 2800 U A, que corresponde a las proteínas no específicas.

Otro hecho interesante que destacan los autores es que con su técnica de "freezing - drying", no aparecen nunca las vacuolas marginales de coloide que se describen como fenómenos de reabsorción en las preparaciones realizadas con los métodos corrientes. Por este método el coloide aparece totalmente homogéneo. En realidad, ausencia de vacuolas ha sido descrita en las glándulas observadas "in vivo" (Vonwiller y Widodskaya, Hartoch, y Bucker). Nosotros, que no hemos podido repetir y comprobar los hallazgos de Gersch y Caspersson, hemos revisado nuestras preparaciones con los métodos corrientes y hemos llegado a la conclusión que las vacuolas, por el hecho de aparecer siempre y exclusivamente en folículos en hiperfunción, de hacerlo regularmente frente a cada célula, de que, cuando hay células descamadas se sitúen regularmente en torno a las mismas, deben ser consideradas como el índice de una constitución especial del coloide, que se manifiesta, preciso es aceptarlo, por el artefacto de las vacuolas. El hecho de que no existan "in vivo", no basta pues para privarlas de la significación que hasta ahora le veníamos dando. Creemos en que no está lejano el día en que un nuevo hecho nos de la explicación de por qué en determinadas circunstancias, y nada más que en esas circunstancias, toma el coloide, después de fijado, la arquitectura vacuolar.

De mucho interés es la observación de que distintos folículos de una misma glándula presentan variaciones en la concentración de proteínas y de iodo orgánico, siendo la variación de las primeras como de uno a dos, y las del iodo, todavía mayores, como de uno a siete. No hay relación entre la concentración de ambas substancias. Un coloide puede ser rico en proteínas y rico en I orgánico o "vice versa". Esta irregularidad del contenido del coloide,

está disminuída en las glándulas de animales iodados en las cuales hay una disminución de la concentración de proteínas no alterándose la concentración de iodo. Es como si la proteína no yodada se transformase en proteína iodada. Al contrario cuando se estudia una glándula proveniente de un animal débilmente estimulado con extrato hipofisario, se nota que la variación en los folículos es aún mayor. Sin embargo, en conjunto la concentración de proteína es menor que la normal y la concentración de iodo es casi normal. De donde se deduce que la estimulación escasa del tiroides, aumenta la eficiencia para iodizar la proteína. Finalmente la ausencia de I orgánico, en el coloide de la glándula en hiperfunción, demuestra que como ya había sido sostenido por Bensley, cuando la elaboración de la hormona alcanza altos niveles, ésta pasa directamente de la célula a la sangre.



Gráfica 1

Curvas de absorción de coloide. A) Normal. B) Ioduro de potasio. C) Hipófisis anterior - Débil. D) Tiroglobulina.

Curvas de absorción ultravioleta de coloide de tres diferentes folículos individuales. (A, B, C) y de tiroglobulina extraída (D). — Reproducida de Ginsel (Biochem. J., vol. 33 p. 428, 1939). — Nótese que los picos de absorción en las cuatro curvas están en la vecindad de 2000 A y 3200 A.

IV

MECANISMO DE LA SECRECION EN EL FOLICULO TIROIDEO

Estamos ahora en presencia de un número suficiente de datos como para abordar el problema del mecanismo de la secreción del folículo tiroideo. Nos ayudarán grandemente en nuestra empresa, los conocimientos que nos brindan la hiper e hipo-función tiroidea que pueden obtenerse experimentalmente: la primera mediante la acción del principio tireotrópico pre-hipofisario, la segunda valiéndose de la ingestión de iodo.

Concepciones sobre el mecanismo de secreción del tiroides pueden citarse muchas. Bensley, como ya hemos dicho, pensaba que las vacuolas descritas por él mismo en el epitelio tiroideo, contenían el producto de secreción que al ser rechazado por el organismo, que no lo necesita, se acumula en la luz de las vesículas formando el coloide.

Florentín asignaba poca significación a las vesículas tiroideas en la secreción de tiroxina. Era para él el islote de Wolfler el elemento funcionalmente más importante. La vesícula era como una estructura en regresión que guardaba en su interior un coloide utilizable en ciertas circunstancias. Para utilizarlo, la vesícula se valía de dos procedimientos. O bien algunas células degeneraban para transformarse en "células en corredor" que fraguaban un espacio, a cuyo nivel el coloide pasaba al tejido intersticial; o todavía todo el revestimiento epitelial de la vesícula sufría la degeneración coloide, configurando una verdadera secreción holócrina. Después el coloide pasaba a la sangre ya sea directamente, ya sea a través del sistema linfático. La hipótesis de Florentín no puede ser sostenida actualmente. Los conocimientos actuales no permiten atribuir un papel de tal importancia a los islotes de Wolfler, sobre todo después que los estudios de Courrier, de Aron, de Thomas

y de Bastenie y Roost han demostrado que su significación funcional es de poca importancia.

Thomas, en su extenso trabajo de 1934 asigna a los folículos tiroideos humanos un revestimiento epitelial compuesto de 4 clases de elementos celulares.

a) Las células tipo I, son los elementos altos que constituyen el epitelio columnar que hemos descrito y que, según el autor, estaría encargado de la excreción hormonal.

b) Las células tipo II, son elementos encargados de la elaboración y la secreción rápida del coloide en la luz de las vesículas. Son células grandes y de núcleo muy voluminoso.

c) Las células tipo III, son los elementos que clásicamente se describen en el epitelio vesicular. Son células cúbicas que funcionarían segregando lentamente coloide.

d) Las células tipo IV, son elementos muy bajos, endoteliformes, que segregan coloide con extrema lentitud.

Los folículos no serían para Thomas individualidades funcionales aisladas sino que formarían parte de un **islote funcional.** Cada islote funcional se halla constituído por un folículo, rodeado de un número mayor o menor de micro-folículos satélites. El folículo posee en su revestimiento un número variable pero siempre pequeño, de células altas, células tipo I, cuya función se cumple extrayendo del coloide los materiales con los cuales elabora la hormona, que vierte en la sangre. Es el **segmento excretor.** El resto del revestimiento folicular estaría formado por el epitelio de secreción lenta, **segmento secretor,** epitelio cúbico que repondría el coloide a nivel del segmento excretor. Finalmente los micro-folículos satélites constituirían elementos de reserva, que entrarían en función en determinadas circunstancias. Esta hipótesis recuerda bastante la de Florentín que hemos bosquejado rápidamente. En ella se ha sustituído las "células en corredor" por las células tipo I, pero en realidad, persiste la idea central de una división de trabajo dentro del folículo, con elementos segregando en dirección de la cavidad y otros, distintos, haciéndolo en dirección del vaso.

La concepción de Thomas contradice lo que se obser-

va en experimentación animal, en que no puede desglosarse la función excretora, para localizarla en elementos celulares diversos. Además por mucho que el autor haya observado un material suficientemente grande, y de que haya empleado técnicas en general apropiadas, lo que le ha valido cosechar numerosos hechos originales, le falta a su estudio la unidad conceptual necesaria, que sólo puede darla un estudio experimental adecuado, para sacar todo el provecho de sus observaciones.

El hallazgo del principio tireotropo significó un gran progreso en el conocimiento de la histiofisiología del tiroides. Aron (1930) en un estudio muy interesante, echa las bases para una justa apreciación del funcionamiento vesicular. La inyección de un extracto pre-hipofisario que contenga principio tireoestimulante, provoca en el tiroides del cobayo, animal de elección, una serie de cambios que configuran un ciclo secretorio completo. El primer hecho a tomar en cuenta en una glándula estimulada es la desaparición del coloide. El coloide se reabsorbe y lo hace no sin que antes se formen en su interior las vacuolas que hemos descrito, y que Aron interpretó como **vacuolas de reabsorción.** Una vez agotado el coloide las vesículas entran en una nueva etapa en la que sus elementos celulares elaboran nuevo coloide, que vuelve a rellenar las vesículas exhaustas, para recomenzar el ciclo.

Las vesículas, pues, se llenan y se vacían alternativamente en un ciclo completo, que constaría de dos etapas: 1º — secreción de coloide hacia la luz. 2º — reabsorción del coloide y excreción de la hormona. Una verdadera revolución del folículo con su sístole y diástole. Continuando las inyecciones de extracto puede observarse que es reabsorbido el coloide de otras vesículas en tanto que se repone en las agotadas. Ya en la glándula normal se nota que hay vesículas en diferentes estados funcionales, pues en tanto que la zona marginal es bastante activa, la porción central presenta un estado de menor actividad.

Acompañan a la fase de secreción del coloide y a la fase de excreción de hormona, estructuras celulares pro-

pias. Aron descubrió que en el momento de la estimulación tiroidea, y cuando más activa es la reabsorción del coloide, el epitelio se hace alto, columnar, en tanto que en la fase de reposición, es decir de secreción de coloide, el epitelio está formado por una capa de células bajas.

Completan nuestros conocimientos sobre la histo-fisiología del tiroides el estudio de la acción del iodo sobre la glándula. Existe sin duda una relación entre la estructura histológica del tiroides y su riqueza en iodo. Marine y Williams y Marine y Lenhart, estudiando comparativamente el contenido en iodo y la estructura histológica en glándulas de hombre, perro, buey, cerdo, gato, peces y oveja, hallaron que cuando la concentración en iodo es inferior a 1 mgr. por gramo de substancia seca, la glándula presenta fenómenos de hiperplasia (ver cuadro) tanto más intensas cuando menor es la cantidad de iodo. Por encima de 1 mgr. por gramo de glándula seca, la estructura puede ser considerada normal.

Por el contrario, el iodo en perros con glándulas hiperplásicas administrado por vía oral, conduce a la glándula a una regresión de las imágenes de hiperfunción que puede llegar hasta glándulas de tipo coloide.

Relaciones entre el contenido en iodo (1) y la estructura histológica de la glándula tiroides (Marine)

	Normal	Hiperplasia comenzante	Hiperplasia moderada	Hiperplasia intensa	Estado de reposo de coloide
Hombre . .	2.17	0.88	0.71	0.42	2.00
Perro	3.32	0.62	0.37	0.11	1.99
Oveja . . .	2.47	—	0.40	0.01	3.00
Buey	3.46	1.65	—	0.19	—
Cerdo . . .	2.51	1.10	—	—	2.35

El iodo se fijaría directamente en el tiroides como lo demuestra el hecho que perfundiendo diversos órganos con

(1) Expresado en miligramos por gramo de glándula seca.

líquido que contenga KI. el tiroides, y sólo el tiroides, es capaz de retener iodo y lo retiene en forma tal que el lavado es ineficaz para extraerlo. Frank ha demostrado que la administración de iodo provoca, como un primer fenómeno y previo a la aparición de coloide en la tiroides, un aumento del número de las células cianófilas de la hipófisis. Loeser afirma por su parte, que el iodo no actúa sobre la tiroides en animales hipofisectomizados. El aumento de iodo en la sangre, estimularía al parecer a las células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis y éstas provocarían el aumento de secreción del coloide.

La acción del iodo sobre la vesícula tiroidea se manifiesta principalmente por un aumento del contenido en coloide.

Como es natural, esta es la consecuencia de una aumentada secreción del mismo por el epitelio glandular, de manera que en último análisis, la acción del iodo se ejerce, ya sea directa, ya indirectamente sobre el epitelio folicular. Se nota que éste disminuye su altura, que se hace más oscuro y granuloso. como una consecuencia de su enriquecimiento en el tipo celular llamado coloide. El condrioma sufre una fragmentación muy particular que lo transforma en un número más bien pequeño de gránulos irregulares, diseminados en el citoplasma, pero algo más abundante hacia el polo apical. Entre tanto, el aparato de Golgi, se hace mucho más robusto, sus mallas más flojas y puede vérsele en determinadas circunstancias tomar una posición latero-nuclear, o mismo infra-nuclear.

La imagen producida por la administración de iodo debe oponerse a la causada por el principio tireotrópico ya que en general coinciden en ser diametralmente opuestos.

* * *

Se destacan por su interés las investigaciones relativamente recientes sobre funcionalidad tiroidea realizadas por Carrel y Lindbergh y por Okkels usando la bomba de perfusión de Lindbergh.

En esa forma se puede mantener un órgano durante mucho tiempo con vida fuera del organismo. Así, por ejemplo, se perfundió glándula tiroides de gato durante 30 días. En todo este tiempo el órgano se mantiene en excelente estado funcional, y su examen histológico no demuestra signos de sufrimiento. En un caso, al cabo de 21 días de perfusión, se extrajo un pequeño trozo que se cultivó "in vitro" por el procedimiento corriente, dando origen a una excelente colonia de células epiteliales, lo que demuestra, mejor que ningún "test" la vitalidad del órgano perfundido. Sin embargo, hecho interesante, ya en esta época, se nota en el aparato de Golgi, signos degenerativos, netos, como ser: fragmentación, lisis, etc.

El efecto del iodo, agregado al líquido de perfusión sobre la glándula tiroides, no fué notable. "The addition " of 50 gammas for 100 c.c. of iodine brought about no in- " crease in the size of epithelial cells of normal thyroid " gland, and no change in the colloid". Al contrario el resultado de agregar hormona tireotrópica, al líquido fué notable. "The inmediate effect of thyrotropic hormone " was a large increase in the vacuolation of the colloid, " without much increase of the iodine secretion. After few "days, the vacuolation appeared to decrease, but the epi- " thelial cells became much larger". La respuesta del tiroides al principio tireotrópico fué en general idéntica a la que se observa en el animal vivo.

Tratando la glándula, después de 24 horas de cultivo, con el factor tireo-estimulante, se notó una intensa vacuolización del coloide y discreta reducción del tamaño de las vesículas. Mitocondrias filamentosas y aparato de Golgi más grande y de forma reticular.

Baker, con ese método pudo demostrar que el iodo liberado en la tiroides lo era bajo dos formas: una primera que precipitaba con las proteínas y que se hallaba unido a la fracción globulina; y una segunda forma de iodo no proteínico y cuya composición se desconoce. Es interesante, que la proporción entre uno y otro varía con la duración del experimento; cuando se prolonga la perfusión se nota que

la mayor parte del iodo se halla en el filtrado (no proteico); lo que parecería indicar que la circulación repetida de la tireoglobulina a través del tiroides, facilitaría su hidrolisis. Es importante también destacar que la hormona tireotrópica que aumenta "in vitro" la eliminación de iodo por la glándula, lo hace principalmente a expensas de la fracción no proteica.

Es seguro que el método de Carrel y Lindbergh ha de conducir en el correr del tiempo, a un conocimiento más perfecto de la funcionalidad tiroidea y en general de todos los órganos.

* * *

Nuestro concepto de la funcionalidad del folículo tiroideo, que se basa en la experimentación y en la observación de glándulas humanas en diversos estados patológicos, puede ser resumida en la siguiente forma.

La célula tiroidea se comporta primitivamente, como una célula glandular exocrina cualquiera. Quizá podría decirse que actúa como un órgano de eliminación del iodo. En efecto, cuando el nivel del iodo inorgánico, aumenta en la sangre (normal entre 10 y 20γ %) este aumento provoca una activación de la función de la célula tiroidea que lo retira de la circulación, lo elabora formando con él, proteínas, y lo vierte así en la luz del folículo. Esta, que representa la vía de excreción de otras glándulas, se distiende y almacena un producto que puede ser provisoriamente considerado como hallándose fuera del organismo. Es un proceso similar al enquistamiento de substancias y cuerpos extraños que acostumbra a realizar el organismo.

Este proceso secretorio va acompañado de una serie de cambios en las células que traducen la actividad de las mismas. El aparato de Golgi se hipertrofia en tanto que el condrioma se vuelve granuloso y fragmentado. Aparecen en el citoplasma granulaciones que se vuelven más y más abundantes, hasta convertir a los elementos en el tipo celular llamado célula coloide. A medida que el proceso continúa y como una consecuencia del estancamiento del pro-

ducto segregado, que distiende cada vez más el folículo, el epitelio se hace más bajo y llega en los folículos más grandes a hacerse endoteliforme. Entre tanto el coloide se hace más denso, ya sea por reabsorción del agua ya sea porque la secreción de las células se hace en forma cada vez más concentrada. Es dudoso si el aumento de la concentración del iodo sanguíneo actúa directamente sobre la célula tiroidea, o si lo hace a través del sistema nervioso, o quizá de alguna secreción hormonal como hemos mencionado anteriormente. No hay duda que esta **etapa de secreción** no aparece regularmente en todos los folículos de una glándula, sino que aparece en algunos en tanto que en los otros tan solo se pone de manifiesto cuando lo exigen las circunstancias. En el cobayo normal se presenta principalmente en la parte central de la glándula en tanto que en la zona cortical los folículos presentan mucho menos cantidad de coloide.

La etapa de secreción de coloide se halla contrabalanceada por la **increción.** Esta se halla comandada por el nivel de hormona tirotrópica que presente la sangre circulante. Cuando el nivel de hormona es anormalmente elevado se produce la reabsorción del coloide y la elaboración de la hormona tiroidea. La forma en que se produce la reabsorción del coloide parece ser la siguiente. Las células de revestimiento folicular segregan enzimas de distinta naturaleza que vierten en el interior del folículo. Estas enzimas provocan la liquefacción del coloide y tal vez la transformación de proteínas iodadas en la hormona, o quizá en cuerpos intermedios, que son entonces tomados por las células y transformados finalmente en la hormona. Como consecuencia de esta licuación del coloide aparecen en el interior del folículo las llamadas vacuolas de reabsorción, que, aunque parece seguro que no existen como elementos morfológicos preexistentes, son la traducción morfológica de la acción del fijador sobre un coloide que presenta unas propiedades físicas especiales, y como tal deben ser consideradas.

La existencia de fermentos proteolíticos en el coloide

tiroideo, ha sido demostrada en forma que creemos terminante por De Robertis en unas experiencias muy interesantes. Extrajo coloide del interior de los folículos tiroideos mediante el micromanipulador; lo diluyó en 5 a 10 veces su volumen en una solución buffer y en esas condiciones colocaba una gota sobre una placa fotográfica privada de la plata. Las enzimas proteolíticas atacan la gelatina en forma más o menos intensa, dejando un cráter. Coloreando luego la placa se puede tener un concepto de la intensidad de la digestión comparando los diversos cráteres formados. La administración de KI. al 1 %, a la dieta de las ratas, produjo un cambio notable, tanto en la viscosidad del coloide como en la actividad enzimática. Los 5 a 10 primeros días de la dieta, coincideron con una disminución de la viscosidad del coloide, junto a una intensificación de la actividad enzimática, pero prolongando la administración de iodo el resultado cambia totalmente, puesto que se produce un aumento de la viscosidad y una disminución de la actividad proteolítica. El resultado de la inyección de extracto pituitario conteniendo el principio tireotrópico, fué de notable nitidez, puesto que se produjo, junto a una congestión de los capilares foliculares, una neta disminución de la viscosidad del coloide y aumento de la actividad de la enzima en 7 de las 9 ratas estudiadas.

Este complejo proceso de secreción de fermentos a la luz, reabsorción del coloide, reelaboración y pasaje de la hormona al vaso sanguíneo, constituye la **fase de increción.** Durante la fase incretora, se producen en el epitelio una serie de cambios, no menos característicos que los que hemos descrito en la fase secretora. En primer lugar, las células se hacen altas, columnares, el citoplasma claro presentando vacuolas de Bensley. El condrioma filamentoso en forma de condriocontos largos y ondulados situados en ambos polos celulares y el aparato de Golgi pequeño, bien polarizado, situado en el polo apical.

La acción de la hormona tireotropa, como la del iodo parece efectuarse directamente sobre la célula tiroidea.

Todo sucede como si, además de la necesaria coope-

ración de ambos procesos existiese un cierto antagonismo de uno hacia otro, puesto que, el aumento de la iodemia va acompañado de una disminución de la cantidad de hormona segregada.

En condiciones normales existe en cada folículo una perfecta homeostasis entre el nivel de la iodemia que controla la etapa secretora, y la increción de hormona. Como según parece, los distintos folículos se hallan en etapas diversas del ciclo secretorio, es la suma de sus actividades funcionales la que produce la cantidad de hormona necesaria para el organismo, en los diversos momentos de la vida.

V

HIPERFUNCION E HIPOFUNCION PATOLOGICA DEL FOLICULO TIROIDEO

En posesión de datos sufientes sobre el mecanismo de la secreción interna tiroidea, estamos capacitados para abordar con probabilidades de éxito el problema de los trastornos de la función, ya sea por exceso, ya sea por defecto.

En conjunto, podemos decir que los cuadros de hiperfunción e hipofunción patológicas no se apartan de los que hemos descrito como etapas del ciclo tiroideo. Las células tiroideas no tienen más posibilidades para reaccionar en circunstancias patológicas que acentuando la etapa secretora, y en consecuencia reduciendo su función endócrina, o al contrario, acentuando la etapa incretora, y consumiendo en esto sus reservas en coloide.

En la designación general de bocios entran todos los aumentos de volumen de la glándula tiroides. Bocio es pues, como tantas otras, una definición puramente clínica. Naturalmente que deben separarse, dentro de este capítulo las hiperplasias, la neoplasias (begninas o malignas), los quistes, los procesos inflamatorios productivos, los parasitarios, en especial en nuestro medio la equinococosis, etc.

La índole puramente histo-fisiológica e histo-fisio-patológica, de nuestro trabajo limita bastante nuestro campo. En primer lugar pondremos de lado todos los procesos generales, degeneraciones, hemorragias, etc., que a parte de su rareza, no tienen conexión, con la histofisiología tiroidea. Por igual razón dejaremos de lado las inflamaciones agudas y crónicas, banales o específicas. En cambio, las hiperplasias, tanto epiteliales como conectivas, nos detendrán especialmente. Los tumores benignos, (adenomas) debemos considerarlos, principalmente a consecuencia de la confusión que se ha hecho entre éstos y las hiperplasias funcionales, especialmente la enfermedad de Basedow.

Estudiaremos pues, sucesivamente:

1º) — La hiperplasia funcional secretora, o sea el bocio coloide.

2º) — La hiperplasia funcional incretora, o sea la enfermedad de Basedow.

3º) — Los adenomas en función secretora, o en función incretora.

* * *

1º) — Hiperplasia funcional secretora. — Bocio coloide.

En este tipo patológico, la hiperplasia del tiroides se realiza, como en toda hiperplasia funcional de cualquier órgano, en forma difusa de tal suerte que la forma general del tiroides se halla conservada. Es en general, un cuadro clínico que se observa durante la pubertad y que no va acompañado de trastornos generales de origen tiroideo. Desde el punto de vista anatomo - patológico, la glándula, aumentada de volumen, a veces gigantesca (esto último sobre todo en el adulto) se presenta de consistencia blanda y al apretarla, se deprime, dando una sensación elástica. No raramente la superficie se presenta algo "bosselée", pero estudiada atentamente, se observa que no son verdaderos nódulos sino saliencias redondeadas sobre el contorno del órgano, provocadas por una excesiva distensión de algunos folículos que a veces adoptan disposición de verdaderos pequeños quistes. Al corte deja correr el coloide tiroideo, viscoso, y se puede muchas veces extraer una cantidad grande de coloide comprimiendo el órgano. Hace la impresión de una esponja llena de coloide.

Estos caracteres obedecen a que el aumento de tamaño de la glándula se debe sobre todo, al aumento en contenido en coloide de las vesículas. En realidad, como veremos al estudiar la histología, no deberíamos "in stricto sensu" designar, al menos a muchos de estos bocios, como hiperplasias porque no hay verdadera proliferación de tejido, sino tan solo hipersecreción que se acumula.

En la superficie de corte, que es brillante y translúci-

da, pueden observarse ya a simple vista, numerosos folículos que han alcanzado grandes dimensiones. A veces cruzan la glándula tabiques conectivos, pero no hay nunca una verdadera lobulación.

Histológicamente se halla formado por un tejido constituído por folículos muy grandes, de varios milímetros de diámetro. Estos folículos se hallan revestidos por un epitelio de células muy achatadas, que en los de mayor tamaño, toma el tipo endoteliforme. El coloide se presenta bien teñido, muy homogéneo y carente por completo de vacuolas de reabsorción. Cuando la distención de los folículos alcanza grandes proporciones es frecuente que dos folículos vecinos se fusionen por efracción del tabique que los separa; queda entonces como reliquia del tabique un espolón. El vértice de estos espolones no se halla tapizado de células epiteliales y esto permite distinguirlo de las papilas existentes en los bocios basedowianos, que se forman de una manera muy distinta.

Las células del folículo en el bocio coloide, se presentan, como hemos dicho aplastadas; su citoplasma es obscuro, denso y granuloso; su núcleo oval con el gran eje paralelo a la superficie del folículo. El condrioma tal como lo hemos descripto con Grosso en 1938, se presenta en la forma de granulaciones y nunca en bastoncitos. En cuanto al aparato de Golgi en general no presenta modificaciones importantes de estructura. La posición del aparato es generalmente supra nuclear, pero está lejos de ser excepcional el hallar en algunas células y mismo en todas las células que revisten una vesícula, los aparatos de Golgi, en situación basal. (Okkels). Nosotros los hemos observado con frecuencia en situación latero nuclear.

Pueden hallarse en el bocio coloide, signos débiles de proliferación. Así pueden encontrarse en medio de los grandes folículos que hemos descripto, islotes de pequeños folículos de neoformación; pero sin duda no ha de ser frecuente puesto que nosotros no hemos hallado nunca imágenes que nos satisficieran.

De la descripción que precede se deduce que el cua-

dro histológico del bocio coloide, no es más que la exageración patológica de una de las etapas del ciclo tiroideo, y precisamente de la etapa secretora.

A veces, y es por causa del antagonismo entre las dos etapas que esto se produce; el gran aumento de la etapa secretora conduce a una reducción más o menos marcada de la etapa incretora, y en consecuencia el bocio coloide va acompañado de signos más o menos marcados de déficit tiroideo. Otras veces el funcionamiento endocrino de la glándula basta para las necesidades del organismo, y no hay ningún trastorno. Es posible que los casos en que al coloide se le agrega una proliferación auténtica, ésta tenga como causa la exigencia de mayor cantidad de hormona por parte del organismo.

Nosotros creemos que la causa del bocio coloide, es casi seguramente extra tiroidea, aunque todavía no podamos precisarlo.

Es curioso que la administración de extracto tiroideo mejora en forma notable no tan sólo los síntomas generales que pueda tener el enfermo, que no sería sorprendente, sino también el tumor tiroideo; en algunos de estos casos bajo la influencia de la tiroidina hemos visto bocios de dimensiones considerables "fundirse como la manteca al fuego". No estamos todavía en condiciones de explicar este hecho. El tratamiento iódico puro que mejora al bocio endémico, no actúa, o, en ciertos casos empeora o quizá mantiene, este tipo de bocio.

En resumen: el bocio coloide debe ser interpretado, **como una hiperplasia funcional** secretora, caracterizada por ser una acentuación patológica de la fase secretora del ciclo tiroideo.

2º) — La hiperplasia funcional incretora o enfermedad de Basedow.

Probablemente es la enfermedad de Basedow uno de los cuadros clínicos, cuya significación histológica y patogenia, hayan sido discutidas de los puntos de vista más extremadamente opuestos.

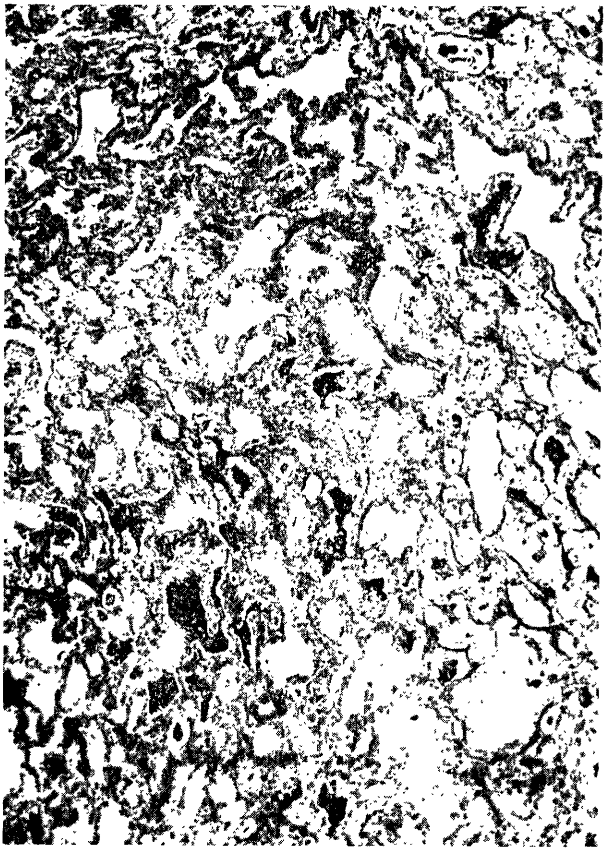


Fig. 23. — Aspecto topográfico del tiroides en un bocio exoftálmico.

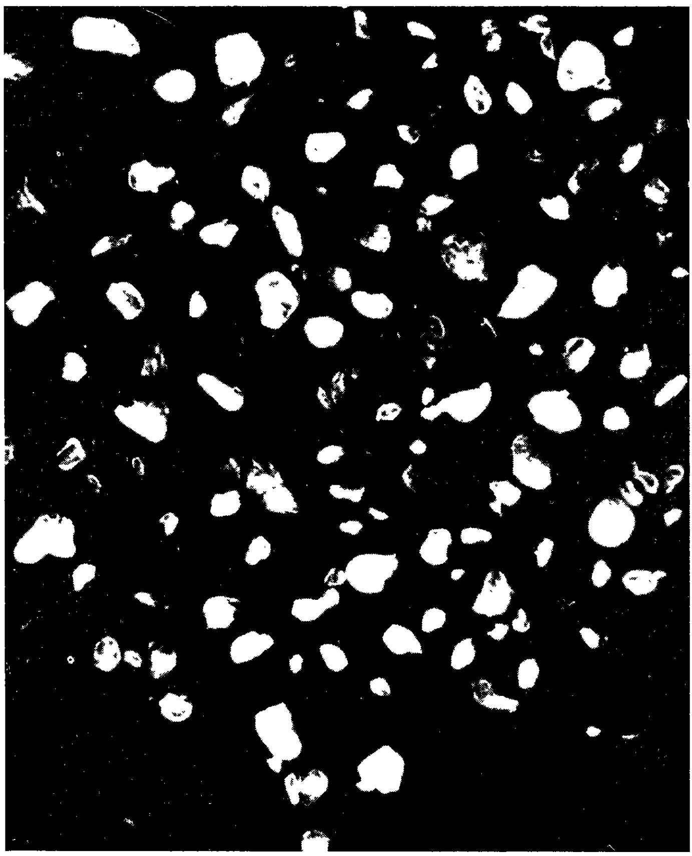


Fig. 24. — Folículos disecados de una glándula basedowiana (de Rienhoff, 1930).



Fig. 25. — Folículo disecado de un bocio exoftálmico, (de Rienhoff, 1930).

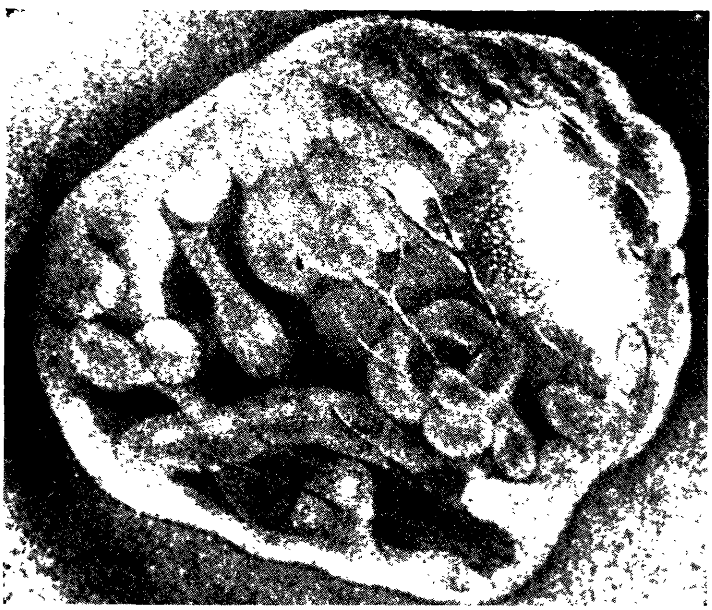


Fig. 26. — Dibujo representando el folículo de un bocio exoftálmico, (de Rienhoff, 1930).

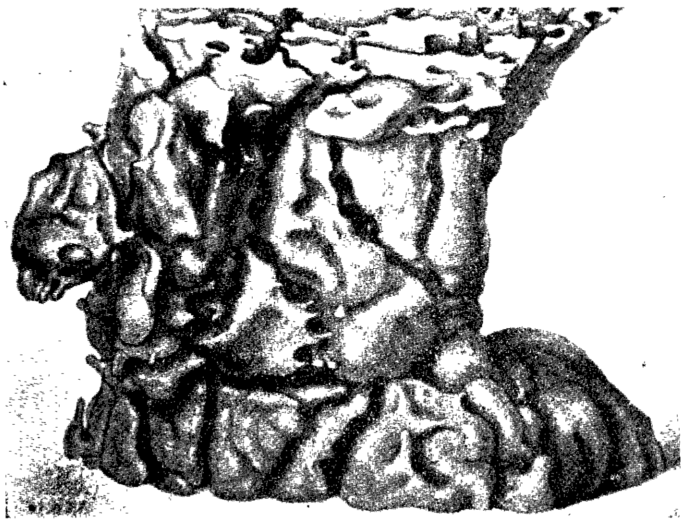


Fig. 27. — Aspecto del modelo en cera obtenido por reconstrucción de la glándula de un bocio exoftálmico, (de Rienhoff, 1930).

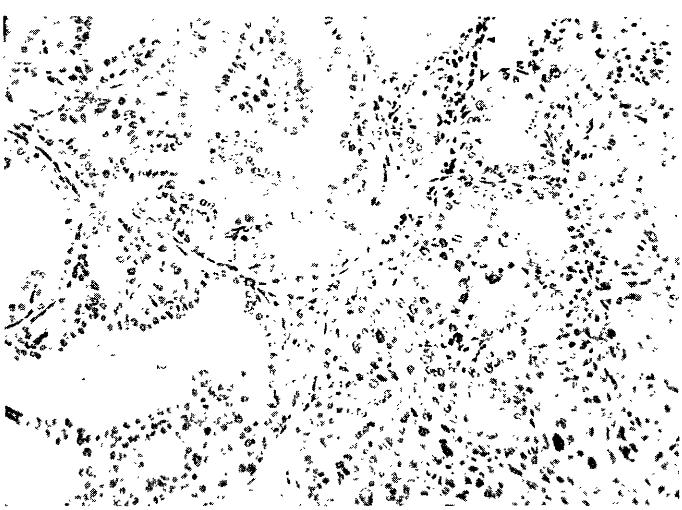


Fig. 28. — Tiroides de una enfermedad de Basedow. Pueden verse las vesículas irregulares revestidas de epitelio columnar con vacuolas de reabsorción.



Fig. 29. — Aspecto topográfico de un tiroides basedowiano.

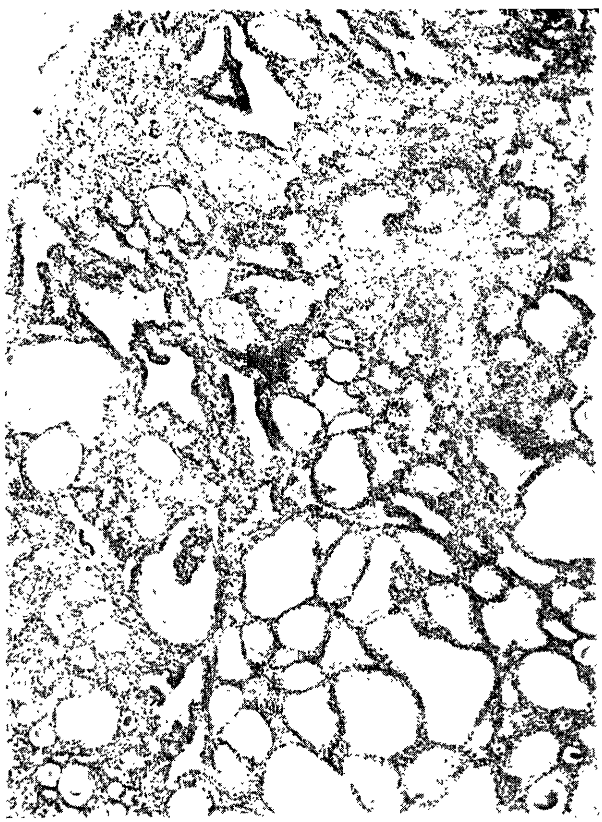


Fig. 30. — Aspecto topográfico de un tiroides basedowiano.

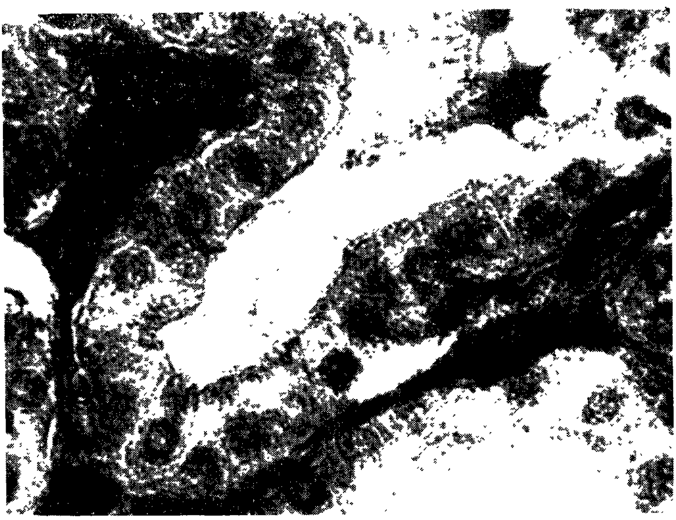


Fig. 31. — Revestimiento de una vesícula en hiperfunción incretora. Epitelio alto, coloide escaso con numerosas vacuolas de reabsorción.



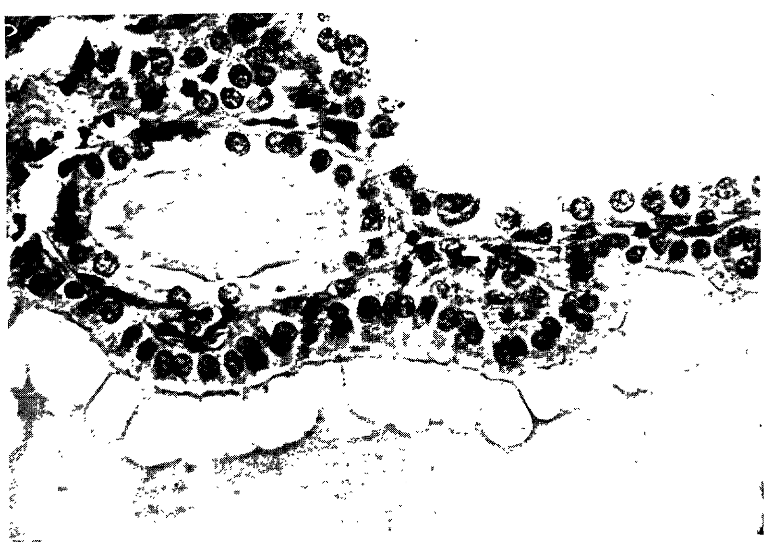


Fig. 32 y 33. — Otras dos imágenes de epitelio folicular en hiperincreción provenientes de un tiroides basedowiano.

Es pues necesario, para la claridad de nuestra exposición, que prescindamos de un estudio detallado de esta afección, y nos apliquemos a estudiar tan solo el tiroides que, según el mayor número de autores, es "el centro de la patogenía de la enfermedad". (Moebius, H. Zondek).

En la enfermedad de Basedow, el tiroides se halla en general aumentado de volumen. Esto, sin embargo, no sucede siempre, pues hay casos en que el examen clínico no muestra tumor tiroideo. Quizá podría tratarse de bocios ectópicos pero se ha demostrado que no es así. En uno de nuestros casos el tiroides, pesaba escasamente 30 grs., peso que se halla dentro de los límites que deben ser considerados normales, a pesar de lo cual el enfermo presentaba un cuadro de intenso hipertiroidismo. Lo que caracteriza el Basedow, lo que le da entidad clínica, son los síntomas extra-tiroideos y no la existencia de un bocio. Recordemos que Basedow era un oftalmólogo.

La consistencia del órgano es firme, de glándula sólida. Al corte aparece un aspecto tan característico que ya permite casi hacer el diagnóstico a simple vista. En efecto, aparece una superficie compacta, granulosa, sólida en la que a simple vista no se observan folículos. Es el conocido bocio parenquimatoso. A veces pueden hallarse algunas trabéculas fibrosas, en general escasas y no es raro descubrir un punteado blanco grisáceo, con un brillo translúcido especial, que recuerda a los folículos de Malpighi del bazo, y que no son otra cosa más que folículos linfoides.

La imagen que presenta el tiroides basedowiano, al estudio histológico, es absolutamente típica. los folículos son pequeños, y su cavidad, y en consecuencia su contenido en coloide, también pequeño. Podemos ya deducir de esto que el aumento de volumen de la glándula, cuando existe, traduce una verdadera proliferación del tejido, y no una hipersecreción de coloide como sucede en el bocio coloide. La forma de los folículos está muy alterada. Ya no se encuentra la regularidad que caracteriza al tiroides normal y aún al coloide. Aquí, pueden observarse folículos de toda for-

ma. En general alargados, a veces con luz estrellada, o con prolongamientos laterales.

Hay también folículos esféricos, y éstos son pequeñitos. Sorprende que Rienhoff, con su procedimiento de reconstrucciones plásticas, haya llegado a conclusiones tan diferentes, como la de admitir que, "The follicles are, on " the average, larger than those of the normal gland and "their internal surface is relatively much more irregular". Debe destacarse, que la glándula que sirvió para la reconstrucción, pertenecía a un enfermo que nunca fué tratado con iodo.

La deformación más característica que sufren los folículos, tiene como causa la formación de papilas que crecen hacia la luz. En algunos puntos, el epitelio prolifera, y al no poder extenderse, se pliega formando una pequeña saliencia en la cavidad del folículo. Luego continúa la proliferación y esta saliencia acompañada de un brote de tejido conectivo con vasos, crece formando una verdadera papila. Estas formaciones papilíferas son muy frecuentes en el tiroides basedowiano. En general se hallan revestidas por un epitelio de gran altura, mismo mayor que el epitelio del resto del folículo. No es excepcional que en un mismo folículo haya varias formaciones papilíferas. El epitelio que reviste los folículos presenta características muy especiales en el Basedow. Es un epitelio, alto, columnar, a veces mismo presentando una disposición en pseudo estratificaciones. El citoplasma celular es claro, y se tiñe débilmente, pero muy diferenciadamente con la eosina. En el seno del citoplasma no es raro hallar vacuolas, (vacuolas de Bensley) que se sitúan ya sea hacia la base de las células, ya sea hacia su vértice. El condrioma ha sido estudiado por Feyel y Varangot (1938) y por Buño y Grosso en 1938. Nosotros hemos hallado que en las células foliculares del Basedow, el condrioma es filamento, con filamentos muy tenues. Cuando la vesícula tiroidea demuestra por las técnicas comunes, mayor actividad tanto más numerosos y más largos son los condriocontos. Su disposición es también característica distribuyéndose bastante homogéneamente en

toda la célula. En las vesículas menos activas el condrioma es también filamentoso pero sus filamentos son ya menos numerosas y algo fragmentados. En una misma vesícula puede haber por otra parte elementos celulares que presentan condriosomas más abundantes y sin señales de fragmentación y cuando esto sucede corresponde exactamente con zonas de reabsorción del coloide.

En algún caso hemos tenido oportunidad de comprobar la existencia de dos tipos de elementos siderófilos. Por un lado el condrioma típico y además y en los mismos elementos celulares granulaciones situadas hacia el polo apical de las células, granos pequeños de tamaño variado, acumulados en el límite con el coloide y que en conjunto adoptan una disposición bastante regularmente triangular con el vértice hacia adentro. La significación de estos gránulos es bastante obscura. No hay duda que no se trata de mitocondrias. En contra de esto está su situación, la existencia del verdadero condrioma en las mismas células, su tamaño, su regularidad, etc. Nosotros pensamos que se trata de gránulos de coloide, pues éste es también siderófilo los que por alguna perturbación del mecanismo secretorio se han acumulado allí.

En algún caso hemos observado una disposición muy curiosa del condrioma. El protoplasma celular se halla totalmente vacuolizado y el condrioma, en forma de cortos condriocontos o de granos grandes se situaba constantemente en las trabéculas protoplásmicas. Al mismo tiempo, el núcleo presentaba una afinidad inacostumbrada, existían en la misma vesículas, células coloreadas por la hematoxilina sin estructura visible. Se trata seguramente de fenómenos degenerativos vacuolares, de las células ya que en la misma vesícula hay otras formas de sufrimiento celular. Por tal causa descartamos que pueda tratarse del fenómeno denominado "cavulación" por Probazek.

En cuanto al aparato de Golgi en 1928, Ludford y Cramer, lo estudian en cuatro casos de bocio exoftálmico, uno proveniente de un ratón y tres humanos. Los hallaz-

gos fundamentales descriptos por estos autores consisten en hipetrofia y frecuente inversión del aparato en los bocios. Según ellos los granos de secreción descargan directamente en los capilares. Es este el primer trabajo de que tengamos noticia sobre el aparato de Golgi en los bocios y hace ya mención a dos hechos de la mayor importancia, la hipertrofia y la frecuencia de su inversión.

Okkels estudia el aparato de Golgi en un gran número de bocios y llega a la conclusión de que en los bocios coloides el aparato de Golgi no difiere en su aspecto del normal, hallándose, no obstante, células con el aparato de Golgi en posición basal y no como un hecho excepcional sino que varias veces ha podido observar vesículas enteras en las que la red interna se hallaba situada en la base de las células.

En cinco casos de bocios simples, halló al contrario, aparatos hipertróficos. Examinando estos casos "a posteriori" notó en uno de ellos la existencia de pequeños síntomas de tireotoxicosis "en otro, el examen químico, de-" notó la existencia de muy bajas cantidades de iodo, en" tanto que los otros tres no presentaban particulari-" dades". Se pregunta el autor si con el tiempo, estos últimos no hubieran evolucionado hacia un Basedow secundario.

Los bocios tóxicos examinados por Okkels presentaban todos el aparato de Golgi mayor que en los tiroides normales, exceptuándose solamente dos casos. El volumen general aumentado, los filamentes delgados normales transformados en redes a veces gigantescas y el aspecto general del aparato, presentándose como masas grumosas insertadas (attachés) al núcleo mejor que una disposición reticulada propiamente dicha. El resultado es el mismo en bocios tratados o no tratados por iodo y aún en aquellos en que el tratamiento tiende a convertirlos en bocios coloides. Nuestra experiencia no confirma las observaciones de Ludford y Cramer sino que precisamente es en los bocios exoftálmicos y, para precisar mejor, en los epitelios más altos que tapizan las vesículas más exhaus-

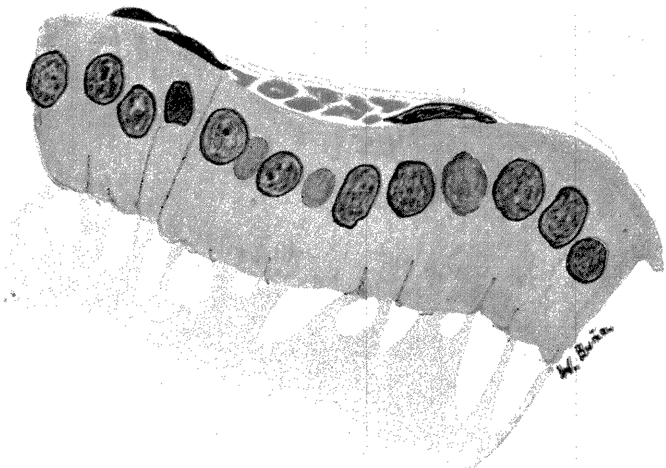


Fig. 34. — Aspecto del epitelio en hipersecreción interna tal como se le ve cuando se colorea con hematoxilina-eosina.

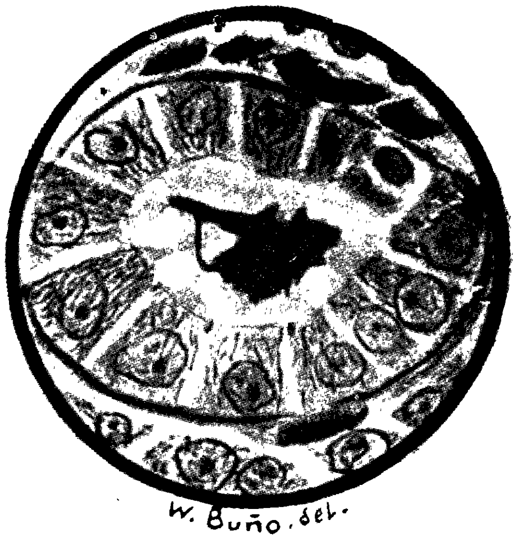


Fig. 35. — Condrioma filamentoso en las células vesiculares en hiperincreción.



Fig. 36. — Condrioma filamentoso más neto en la zona en que la presencia de vacuolas traduce la reabsorción del coloide.



Fig. 37. — Condrioma filamentoso. Comienzo de fragmentación.

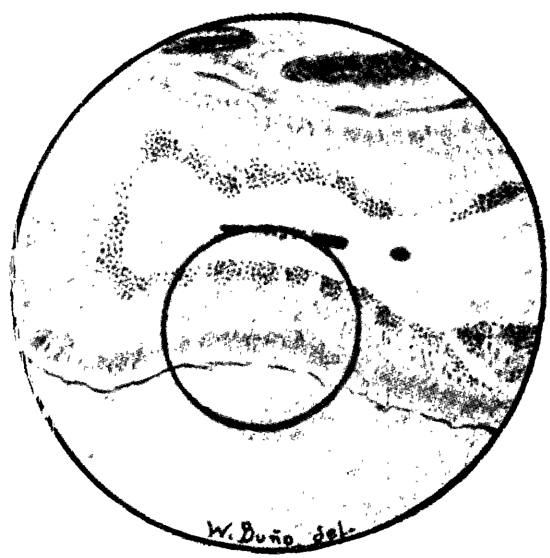


Fig. 38. — Coexistencia de filamentos condriocónticos y de granulaciones siderófilas apicales.

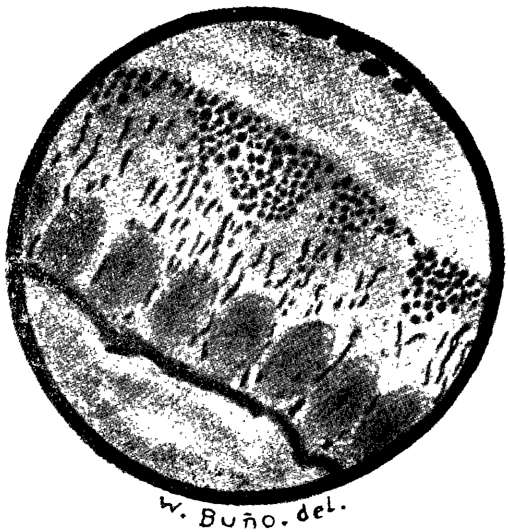


Fig. 39. — La zona circundada de la preparación anterior a mayor aumento.



Fig. 40. — Condrioma de las células intervesiculares en la enfermedad de Basedow.

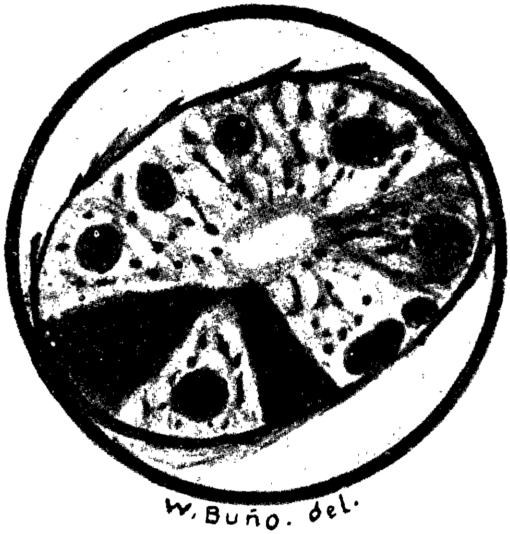


Fig. 41. — Fenómenos degenerativos (vacuolización) en la enfermedad de Basedow.

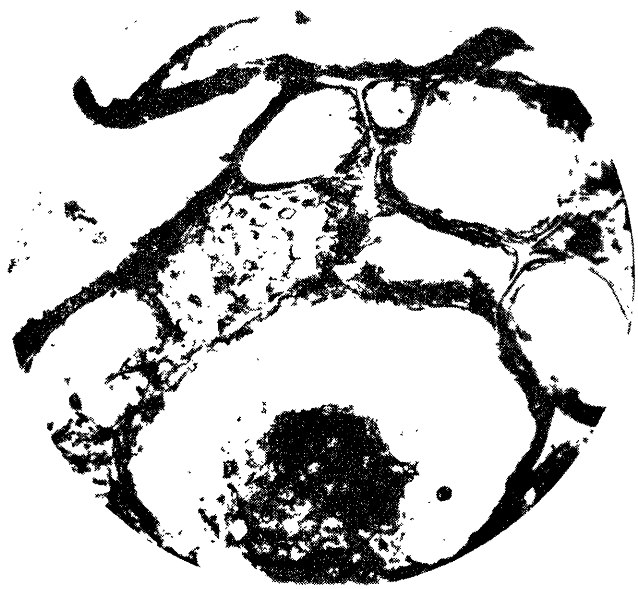


Fig. 42. — Aparato de Golgi en las células intervesiculares de un bocio con hipertiroidismo.

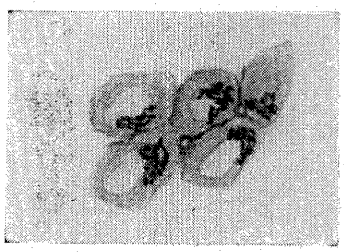


Fig. 43. — Aparato de Golgi en las células intervesiculares en un bocio exoftálmico.

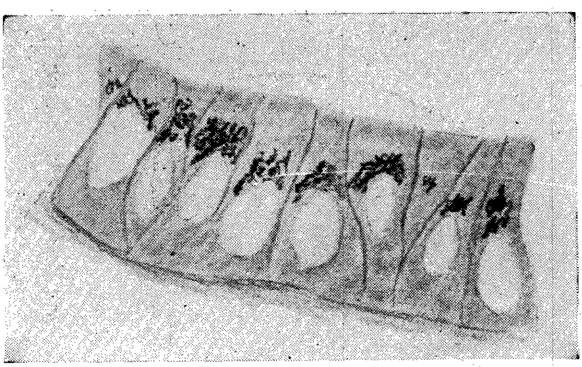


Fig. 44. — Aparato de Golgi en las células columnares de una vesícula en hiperfunción incretora.

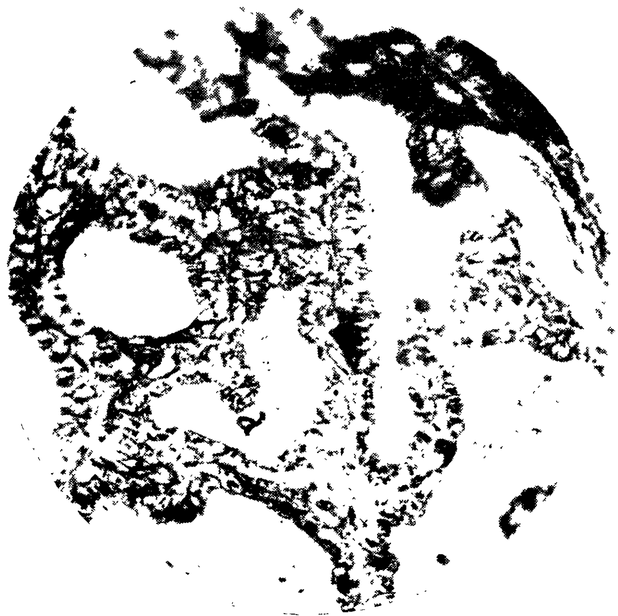


Fig. 45. — Vesículas tiroideas de un tiroides basedowiano. Los aparatos están regularmente dispuestos hacia la luz.



Fig. 46. — Aparatos hipertróficos en un adenoma. Algunas redes se hallan en posición basal.

tas en coloide, característica principal de la enfermedad de Basedow, donde menos hemos hallado la posición basal del aparato de Golgi.

Al contrario, no es raro en bocios coloides que han sufrido la transformación adenomatoso tóxica, en donde pueden hallarse vesículas grandes, plenas de coloide, tapizadas por un epitelio chato, índice todo esto de la escasa actividad de estas vesículas, encontrar elementos celulares como el representado en la figura, en que la red se halla netamente desplazada hacia una posición lateral. Pero que la hipertrofia del aparato traduzca la hiperactividad celular no quiere decir que toda la célula en hiperactividad deba tener su aparato de Golgi agrandado. Nuestras observaciones nos han permitido ver, en tiroides muy activos, células cuyos aparatos de Golgi, aunque de tamaño grande, estaban estructuradas sobre la base de trabéculas muy finas, a veces tenuísimas de malla apretada, que resaltan violentamente sobre las imágenes anteriormente mencionadas. Sobre la significación precisa carecemos de elementos de juicio como para esbozarla. ¿Se trata de células agotadas?

Otra imágen muy característica es la de las redes internas gigantescas de aspecto explosivo, y fragmentadas. Esta fragmentación ¿es un fenómeno activo o traduce una acción mecánica exterior al aparato mismo y que lo lleva a ese estado? Nos parece aún difícil responder a esa pregunta. Es sabido que ya desde las investigaciones clásicas de Cajal en las células caliciformes, se ha visto la fragmentación del aparato como la traducción de un estado funcional del mismo. Sin embargo, nos parece apresurado sacar conclusiones sobre un fenómeno todavía muy obscuro.

Otro hecho muy característico que hemos descripto es la argentofilia aumentada del aparato, que se traduce por una intensa coloración negra de las redes tanto o más evidente que su hipertrofia. Esta modificación de la capacidad para combinarse con la plata de la substancia constitutiva del citado aparato, merece destacarse, como

índice de la variación de la estructura química o químico-física del mismo. Desgraciamente, la escasez de datos que poseemos sobre el mecanismo de tinción por la plata, nos impide avanzar por ese camino. Al mismo tiempo destacamos un hecho muy sugestivo y es que los aparatos hechos a base de trabéculas muy tenues y apretadas, poseen evidentemente una argentofilia menor que los otros.

El coloide presenta en el Basedow un aspecto muy característico. La cantidad es escasa, no solo porque las vesículas son pequeñas, sino también porque cada vesícula posee escasa cantidad de coloide. Es un coloide flúido, de muy débil colorabilidad, de aspecto granuloso. Es frecuente hallar en él, vesículas de reabsorción, que se disponen en la periferia. No es raro encontrar vesículas, en que todo el coloide se halla vacuolizado, o mismo vesículas en que no se observe coloide.

Todas las modificaciones que hemos descripto en la vesícula tiroidea, concuerdan sin una nota disonante, en mostrarnos unas vesículas en hiperfunción incretora. En efecto, comparando, la imagen de Basedow con una imagen de glándulas en hiperfunción experimental, mostrado en capítulos anteriores, vemos que son exactamente superponibles. El histólogo en presencia de una glándula que presenta difusamente dicha estructura, está en condiciones de asegurar, que era una glándula, que se hallaba en hiperfunción y esto tanto más, si la glándula es hipertrófica. Podemos considerar, como ya lo hemos hecho en el bocio coloide, que hay un agente extra - tiroideo, que actúa sobre la glándula provocando su hiperplasia y su hiperfunción.

Refuerza esta manera de considerar los hechos, la circunstancia de que el iodo actúa estimulando la función secretora de coloide e inhibiendo la hiperfunción incretora. De ahí que la glándula de enfermos que han sufrido la acción del iodo, la enorme mayoría en la actualidad, presenta grandes extensiones en que la imagen sea normal o mismo en que aparezca una tendencia hacia la formación de coloide. Sin embargo, pueden siempre en-

contrarse zonas en que la hiperfunción tiroidea es muy manifiesta. Otras veces en una vesícula aparecen zonas en que el epitelio está en hiper - increción, hallándose a su nivel el coloide vacuolizado, en tanto que el resto del coloide aparece perfectamente homogéneo y las células de revestimiento en estado de reposo. Están también en apoyo de esta manera de considerar los hechos, las dosificaciones de iodo en la glándula basedowiana. En general, el iodo se halla muy disminuido, y mismo ausente. Recordemos que existe una relación entre la cantidad de iodo, estado funcional e imagen histológica. La reducción del iodo es un hecho que se encuentra también en las glándulas experimentalmente excitadas con principio tirotrópico. En resumen: debemos considerar al tiroides de la enfermedad de Basedow, como una glándula que se halla **en hiperplasia y en hiperfunción incretora,** como consecuencia de la exacerbación patológica de la etapa incretora del ciclo secretorio en las células foliculares.

3º) — Los adenomas tiroideos.

Uno de los elementos que más ha perturbado la comprensión de la fisio-patología tiroidea, ha sido, no es posible dudarlo, la confusión de los adenomas con las hipertrofias difusas. El cuadro clínico era, en muchos casos muy similar. Entre un Basedow y un bocio nodular con hipertiroidismo, era clínicamente muy difícil hacer el diagnóstico. Lo mismo entre un bocio simple nodular y difuso. Quedaba la diferencia solamente a cargo de un pequeño detalle semiológico, porque, realmente si todo el cuadro semiológico era idéntico, si ambos tenían síntomas cardio-vasculares, nerviosos, oculares, digestivos, etc. iguales; si en ambos había un aumento del metabolismo basal ¿qué importancia podría concedérsele al hecho de que en uno, el tiroides fuera uniformemente hipertrófico en tanto que en el otro, la hipertrofia era nodular? Fué un progreso real el que realizó Plummer al separar el Basedow por un lado, y el adenoma tóxico por otro. Este concepto

no es hoy aceptado, y con razón, en todas sus partes, especialmente por la pretendida diferencia en la sintomatología ocular. Nos extenderemos mayormente sobre estos hechos en las consideraciones finales.

Los adenomas tiroideos nos aparecen como tumores de tamaño variado, hasta 10 cmts. de diámetro, únicos o más generalmente múltiples. Ocupan en la glándula disposiciones variadas, pero es siempre visible una diferencia muy neta entre parénquima glandular y parénquima adenomatoso. Poseen como todo tumor benigno, una cápsula bien visible, generalmente fibrosa, y presentan con frecuencia fenómenos degenerativos variados.

La estructura histológica de estos tumores es de lo más variada. Están constituídos por vesículas tiroideas de diferentes tamaños, irregulares, muy frecuentemente alejadas unas de otras y separadas, por un tejido conectivo en degeneración coloide.

El epitelio puede adoptar las formas diversas que conocemos, ya sea el tipo secretor o el incretor. Pero sin embargo se nota en los adenomas, una falta de la regularidad que hemos mencionado en los bocios coloides y basedowianos. En efecto, no todos los folículos se hallan en la misma etapa funcional sino que hay una gran variedad de estados. En conjunto hay siempre predominancia de una tendencia. Es un hecho de observación casi constante que, cuando hay más de un nódulo adenomatoso, cada uno de ellos se presenta en una etapa funcional distinta; así en tanto que un nódulo presenta una estructura netamente coloide, (macrovesicular) otro se presenta al contrario parenquimatoso, (microvesicular). Por su parte el tejido tiroideo de la glándula (no de los adenomas) presenta etapas funcionales diversas. De acuerdo con esta variabilidad de su estructura también existe una gran incongruencia en el contenido en iodo de las diferentes porciones de la glándula.

"Their iodine content is most varied. In one large goiter, it ranged from 4 to 111 milligrams per cent. dry basis" Curtis.



Fig. 47. — Adenoma tóxico. Aparatos en situación látero-nuclear.



Fig. 48. — Variados aspectos del aparato de Golgi en células muy vecinas.



Fig. 49. — Pequeño adenoma tiroideo. Tipo macrovesicular (coloide): véase la diferencia de estado funcional con el tejido vecino.

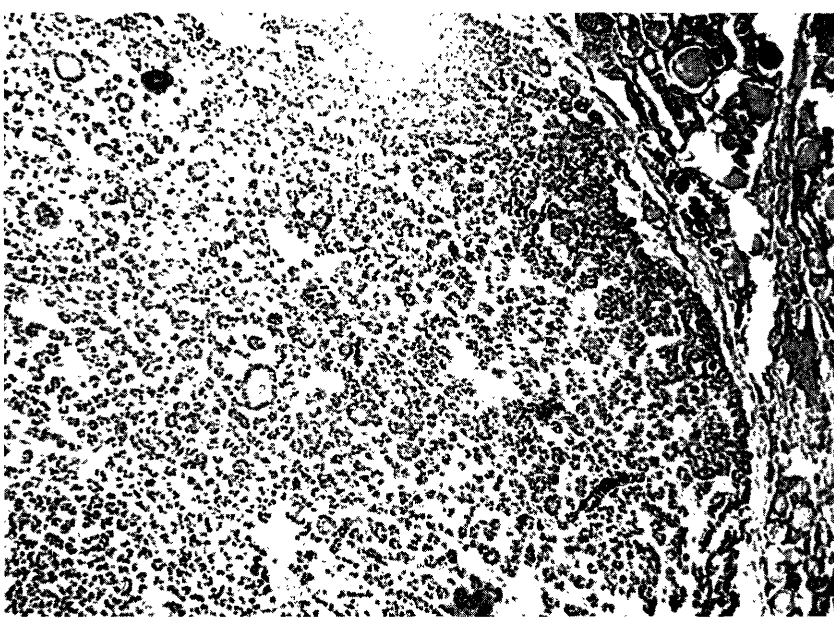


Fig. 50. — Adenoma fetal. La micro muestra el límite entre la zona tumoral y la glándula normal.

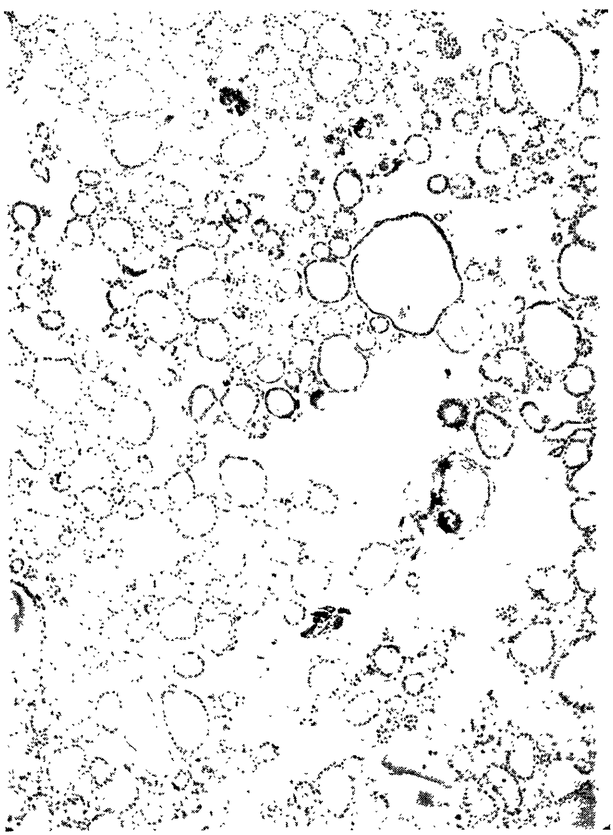


Fig. 51. — Dos imágenes de un adenoma fetal algo más evolucionado que la anterior.

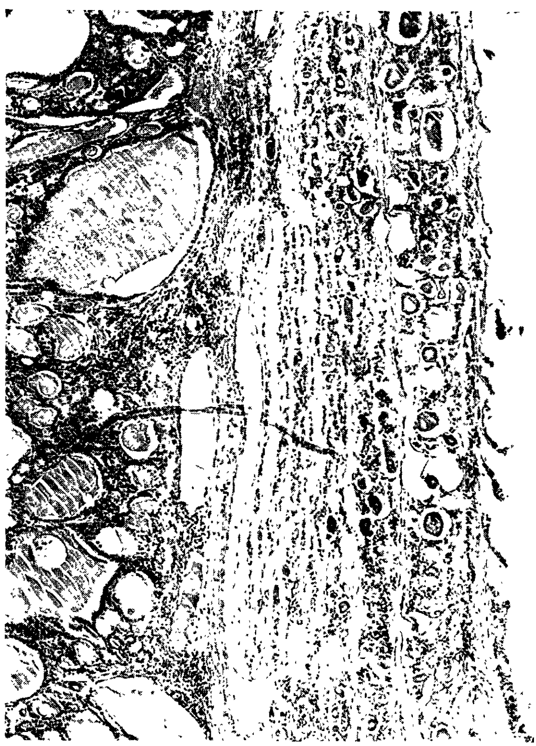


Fig. 52. — Cápsula de un adenoma conteniendo en su espesor tejido probablemente de neoformación.

El condrioma ha sido estudiado por Goetsch con la técnica de Bensley, en un adenoma con hipertiroidismo clínico y en el cual el estudio histológico, con las técnicas corrientes no había mostrado signos de hiperfunción. Encontró Goetsch un aumento muy crecido de mitocondrias y dedujo que esto indicaba un aumento de la actividad endocrina de ese tejido. En nuestras investigaciones sobre el particular no hemos podido corroborar las conclusiones de Goetsch.

El aparato de Golgi se presenta con frecuencia hipertrófico. Es en los adenomas donde hemos podido observar las redes más gigantescas. Es en general fuertemente argentófilo, no raramente fragmentado. La posición del aparato es variable, pero es con gran frecuencia aquí que se observan los aparatos de posición basal. El coloide presenta alteraciones diversas; trastornos de la afinidad tintorial, como ser basofilia mas o menos intensa, policromatofilia, aparición de zonas basófilas, en medio de un coloide eosinófilo etc. Presenta también modificaciones en su estructura, apareciendo compacto, a veces con bandas de distinta densidad. Con métodos argénticos (Achúcarro y variantes) hemos comprobado repetidas veces, una estructura fibrilar del coloide.

En un tipo de adenoma, el llamado con justeza adenoma fetal, las vesículas presentan signos de una gran indiferenciación. Se trata de numerosas pequeñas vesículas formadas por un número variable de células pero siempre muy pocas. En general, no pasan de 6 a 8 elementos los que rodean una gota central de coloide. Estos elementos, tienen caracteres de células poco diferenciadas; sus límites, son poco limpios, rodean, irregularmente la vesícula, y no tienen el carácter de revestimiento, neto, que es patrimonio de la vesícula normal. En estos adenomas es posible estudiar la histogénesis de las vesículas tiroideas porque se hallan todas las etapas de su formación. Aparecen células grandes, con un núcleo claro, vesiculoso que por división (¿directa o indirecta?) da origen a dos elementos celulares que quedan adosados juntos. Entre

ellos se forma una pequeña gota de coloide y queda así constituída la vesícula elemental. Esta crece y lo hace de dos maneras: bien aumentando el número de sus células por división o bien por fusión de dos o más vesículas. Sorprende el parecido de estos folículos tiroides con aquellas que se observan en los últimos períodos de la vida fetal. En resumen, en los adenomas la vesícula tiroidea presenta signos de gran anormalidad, que nos obliga a no considerar a éstas hipertrofias localizadas del tejido tiroideo como hiperplasias funcionales ortodoxas, sino a explicarlas como verdaderas neoformaciones tumorales benignas con funcionamiento perturbado y autónomo.

Es por eso también que los adenomas presentan con frecuencia fenómenos degenerativos diversos, lo que no sucede en los bocios difusos. Estas degeneraciones son principalmente degeneración coloide, calcificaciones (de que hablaremos en el capítulo VIII) hemorragias y sus consecuencias. Entre estas destacaremos la presencia de pigmento hemático en forma de gránulos de hemosiderina que han sido fagocitados por macrófagos. Debemos hacer una mención a la cápsula de los adenomas. El problema general de la significación de la cápsula en los tumores benignos está aún por resolverse. La cápsula de los miomas uterinos ha sido estudiada con especial cuidado por Amorim quien se define por la inexistencia de una verdadera cápsula conectiva, existiendo en cambio un tejido en el cual pueden descubrirse numerosos pequeños miomas. Este hecho inclina a pensar que dicho tejido sea, mejor que una cápsula reaccional un tejido a expensas del cual el mioma crece por aposición. La cápsula del adenoma tiroideo está formada por una membrana conectiva; pero entre los haces colágenos se encuentran con toda constancia folículos tiroideos. Estos folículos pueden pertenecer al tejido tiroideo normal vecino, y haber quedado encerrados por el crecimiento de tejido conectivo, o al contrario pueden ser folículos que provienen del tumor y que, situados en la cápsula crecen, se multiplican y dan origen o bien a nuevos adenomas: de ahí

la multiplicidad de los mismos; o bien un tejido adenomatoso que se agrega al núcleo central produciendo un crecimiento aposicional del tumor. Creemos que pueden observarse ambas contingencias pero en tanto que la primera no merece mayores comentarios, nos parece importante destacar la significación de la última. En efecto, este hecho, de confirmarse traería nueva luz al mecanismo del crecimiento de los tumores benignos. (1)

Finalmente debemos recordar que los adenomas tiroideos sufren, con cierta frecuencia la transformación maligna, diferencia fundamental a nuestro juicio, con los bocios difusos (coloide y Basedow) que nunca se transforman en bocios malignos.

El tipo de tumor maligno que con mayor frecuencia aparece es el epitelioma y entre estos, el epitelioma papilífero del cual nosotros hemos podido observar algunos ejemplos.

(1) La curiosidad en este problema, que ha sido despertada en nosotros por el Profesor L. Fraenkel, nos ha llevado a investigar ese mismo fenómeno, en diversos tumores benignos. Debemos adelantar que en los fibroadenomas de la mama hemos observado con frecuencia, la existencia de tejido glandular de neoformación en plena cápsula.

VI

LOS ISLOTES DE WOLFLER

1º) — Morfología.

Entre medio de los folículos tiroideos, además del tejido conectivo vascular, se hallan elementos celulares de carácter netamente epitelial que se disponen en grupos de un número variable de elementos. Conocidos desde mucho tiempo, tomaron especial significación desde que Wolfler los interpretó como islotes de células embrionarias. Este autor sin duda que, influenciado por la doctrina del origen embrionario de los tumores, sostenida por Conheim, pretendía que tales islotes embrionarios en el tiroides, dieran origen a los adenomas de la glándula.

En un trabajo ya citado Rienhoff llega a la negación de que existan células interfoliculares (islotes fetales). "There are no epithelial cell rests of any type in the nor-" mal gland of the adult". Según cree, la imagen tan conocida y constante que dan las células intervesiculares, se debe a que algunos folículos son cortados tangencialmente a nivel de su domo, sin que se vea en el corte la luz del mismo. Esto daría por supuesto la impresión de un grupo de células interacinosas en apariencia no pertenecientes a un folículo; pero eso sería tan solo una ilusión, porque si se estudia en cortes seriados se podrá encontrar que lo que parecía ser un grupo de células aisladas era simplemente el domo de un folículo subyacente. La concepción expuesta sobre la estructura tiroidea es muy discutible y personalmente no podemos darle crédito. La hemos mencionado porque ha tenido bastante éxito, a nuestro juicio inmerecido, pues ha sido transcripta y ampliamente difundida por tratados de patología y clínica de autores no experimentados en la observación histológica. Como ejemplo diremos que el excelente tratado de Engel-

bach (Endocrina Medicine) trascribe "in extenso" las conclusiones de Rienhoff y hasta reproduce algunas de sus figuras. En el análisis de las conclusiones de Rienhoff iremos metódicamente estudiando las distintas facetas que plantea el problema.

En primer lugar ¿es apta la técnica que el autor sigue para realizar ese estudio? Los recursos técnicos de que dispone son prácticamente insuperables pero sin duda mal empleados. La conclusión de la inexistencia de células "no foliculares" la saca el autor del estudio de reconstrucciones plásticas en cera, de los folículos tiroideos, pero no del contorno exterior de los folículos sino de la superficie interna de los mismos. Es decir que en realidad lo que representan los moldes presentados por Rienhoff es la forma de las masas de coloide. Y nada más. No comprendemos que se pueda, de tales reconstrucciones sacar conclusiones que se apoyan en lo que no ha sido reconstruído. Debemos todavía tener en cuenta que los grandes espacios que quedan entre los moldes de las masas de coloide y que corresponden según el autor a la pared de los folículos, es decir a su epitelio, a los vasos sanguíneos y linfáticos, al tejido conectivo y a los nervios pueden estar ocupados también parcialmente por los islotes de Wolfler.

Cuando Rienhoff estudia la forma de los folículos tiroideos expresa netamente y con toda razón, que el estudio de reconstrucciones a partir del contorno interno de los folículos so sirve para conocer la forma exterior de los mismos. "For this reason conclusions as to the bud-
" ding, constriction, fusion or division of the follicles made
" first by Streiff and later by Wilson are incorrect, becau-
" se they are based on the internal instead of external
" shape of the follicle". ¡Sin embargo es a partir de estas reconstrucciones que pretende el autor conocer, no ya la forma externa de los folículos, sino hasta la estructura del tejido que se halla fuera de los mismos! De manera que estamos en condiciones de sostener **que el método propuesto y realizado por Rienhoff no le permite afirmar la**

inexistencia de los islotes embrionarios de Wolfler en el tiroides humano.

Con ánimo de estudiar este punto planteado y no resuelto por Rienhoff hemos estudiado glándulas tiroides humanas normales (Tomadas de autopsias de hospital realizadas en sujetos muertos de afecciones diversas) y otras de distintos bocios. Nos hemos valido de series de cortes de espesor de 7 micras. No hemos hecho reconstrucciones gráficas, ni plásticas por faltarnos material apropiado, pero hemos estudiado, en la serie de cortes, las células intersticiales con el ánimo de responder a una sola pregunta. ¿Pertenecen o no tales células al revestimiento de un folículo que ha sido cortado tangencialmente? Hemos limitado nuestra investigación voluntariamente, porque hemos comprendido que todo otro resultado como ser forma de los islotes considerados en un espacio tridimensional, relaciones de los diversos islotes entre sí, etc. exigiría necesariamente reconstrucciones, pero reconstrucciones de los propios islotes. Planteado así el problema podemos afirmar **que existen acúmulos de células en el tiroides humano, tanto normal como en los bocios, que no tienen vinculación con las vesículas en el sentido de que no forman parte del revestimiento epitelial de las mismas.** En consecuencia estamos en condiciones de afirmar la existencia de los islotes de Wolfler.

No hemos podido sorprender variaciones estructurales en los elementos celulares de estos islotes que nos permitan sospechar su intervención en el ciclo tiroideo, ya sean en glándulas normales o en bocios con hiper o hipo función. El citoplasma ligeramente granuloso no presenta nunca vacuolas. El núcleo redondeado se halla en general en posición ligeramente excéntrica. El aparato de Golgi forma una red pequeña y bastante compleja. El condrioma se halla formado por filamentos regularmente dispuestos en todo el citoplasma.

2º) — Significación funcional.

No conocemos todavía con certeza ni el significado,

ni la actividad funcional de las células intervesiculares. El concepto original de Wolfler de que se trate de elementos embrionarios ha sido reeditado por Godwin, quien en 1937 ha considerado a los elementos en cuestión como formaciones celulares procedentes del cuerpo último branquial. Es probable, también que puedan formarse a partir de los folículos por crecimiento de un brote lleno.

Desde el punto de vista funcional estamos en una situación de parecida incertidumbre. En tanto que Florentín y Florentín y Grujic, los consideran como los elementos *más activamente* secretorios de la glándula, Courrier, por el contrario, les quita toda significación funcional.

Es indudable que los estudios realizados mediante estimulaciones experimentales de la glándula, no han permitido observar cambios importantes en los elementos intervesiculares como para autorizar a que se los considere elementos funcionalmente activos.

VII

EL TEJIDO CONECTIVO DEL TIROIDES

A — Morfología y significación normal.

1º — El estroma fibroso.

El tiroides humano presenta una cápsula constituída por una delgada hoja conectiva en la que se dispone la red venosa superficial del órgano. La cápsula se halla formada por un tejido conectivo laxo, en el cual pueden distinguirse haces colágenos fibras elásticas y células de origen conectivo, especialmente fibroblastos. La cara externa de la cápsula toma relaciones muy íntimas con el tejido conectivo del cuello. En ese sentido, la cápsula tiroidea, cuando se examina fuera del organismo no tiene, como acontece con la cápsula renal, una superficie lisa y brillante, sino que aparece como desflecada, irregular, áspera traduciendo las numerosas uniones con el tejido vecino que debieron ser rotas al extirpar el órgano. De la cara interna de la cápsula nacen tabiques conectivos que penetran en el órgano, se dividen y se anastomasan entre si. Examinados en corte, esta disposición puede dar la impresión de que el parénquima tiroideo se halla dividido en lobulillos y muchas veces se usa esa expresión; sin embargo, basta examinar cortes seriados de una glándula o todavía mejor, reconstruír plástica o gráficamente los tabiques para comprender que estos no existen como tales. Las dependencias de la cápsula que en cortes aparecen como si fueran secciones de tabiques, al continuarlas hacia arriba o hacia abajo, se comprueba que rápidamente se debilitan hasta agotarse diluyéndose en el estroma difuso del órgano. Cada uno de estos septum conduce vasos sanguíneos y linfáticos que van agotándose, junto con él, en el parénquima. Pero nunca una zona de parénquima

se halla rodeada de conectivos de tal forma que esté aislada del resto de la glándula (Rienhoff). La glándula nos aparece así en conjunto, como una esponja de amplias mallas en la cual los espacios están ocupadas por el parénquima en tanto que, el tejido conectivo, está representado por la esponja misma. Los septa conectivos son, además de los vectores de los vasos, los elementos en los cuales toman inserción las fibras que sostienen directamente a los folículos. Por intermedio de los septa, los folículos se hallan unidos a la cápsula.

Esta concepción de la disposición del tejido conectivo en el cuerpo tiroides que es la clásica, ha sido combatida por Williamson y Pearse quienes han elaborado una complicada hipótesis de la estructura del tiroides. Según estos autores, "The parenchyma of the lobule is divided up by "loose strands of fibro-elastic tissue into a series of well "defined functional areas or gland-units". Cada una de estas unidades glandulares constituye una vasta cavidad sinusoidal tapizada por un endotelio linfático. A esta cavidad llegan (o salen) los troncos linfáticos que vienen acompañados de los vasos sanguíneos. En el interior de la cavidad linfática está el tejido glandular, que se hallaría formado, según los autores, por tubos epiteliales dispuestos en un filamento contínuo, que van acompañados por arterias paralelas, que se anastomosan entre sí, formándole al tubo una red capilar tranversal. Sería pues una verdadera cavidad serosa, con un revestimiento endotelial parietal dentro del cual se halla la víscera que sería un tubo contínuo, aglomerado, rodeado por una rica red capilar y también tapizado por un endotelio, que representa la hoja visceral. Recuerda esto sin duda, no el lobulillo hepático, como pretenden los autores, sino más bien el glómerulo de Malpighi renal. Los vasos linfáticos que salen del lobulillo y que como recordamos se abren directamente en la cavidad del mismo, se juntarían a los eferentes de los lobulillos vecinos, echándose todos juntos en los troncos linfáticos del tiroides, que al salir del órgano se dirigen en su mayor parte al timo, donde terminan en fondo de

saco ciego. Ningún linfático tiroideo desagua en un ganglio cervical, como podría creerse por error, pues los que aparentan hacerlo, en realidad avenan en nódulos linfoides del cuello, que son verdaderos timos accesorios. Así considerado, el tiroides estaría en relación linfática directa ya con el timo torácico, ya con los múltiples timos cervicales. El timo y el tiroides funcionarían de concierto formando un sistema cerrado. El concepto estructural de Williamson y Pearse, no resiste el análisis. Es posible que en la anatomía comparada puedan hallarse especies en las cuales el tiroides se presenta metido en una bolsa linfática que le forma una verdadera serosa, como el corazón en el pericardio. Burnes describió una tal disposición en **Lophius piscatorius** (la anguila) pero es seguro que nada parecido hay en el hombre. La afirmación de que los vasos linfáticos tiroideos terminan siempre en fondo de saco, en el interior de tejido tímico, tampoco puede ser admitido. Nosotros hemos investigado los ganglios satélites del tiroides y nunca hemos encontrado tejido tímico. En uno de estos ganglios hallamos substancia coloide, cuyo significado no hemos podido precisar pero que muy verosimilmente provenía del tiroides. Naturalmente que al rechazar la concepción estructural que propusieron Williamson y Pearse, rechazamos también su inconsistente interpretación funcional del sistema tiro-tímico en la cual el timo sería el desintoxicante de la secreción tiroidea. Tampoco podemos discutir su teoría patogénica de la enfermedad de Basedow cuya lesión principal localizan los autores en el timo.

Descartada la concepción de Williamson y Pearse, consideramos al estroma tiroideo como constituyendo una serie de septa que no delimitan verdaderos lobulillos. En estos septa toman origen las fibras reticulares que dividiéndose, y anastomosándose profusamente, llegan a constituir, alrededor de cada folículo una rica red de fibroglia. En las preparaciones por métodos argénticos. (Achúcarro y variantes, Rio Hortega), cuando el corte ha tomado tangecialmente un lobulillo y este se ve en proyección, se observa que el retículo está constituído por infinidad de

fibrillas que, a pesar de su aparente irregularidad, toman de preferencia dos direcciones perpendiculares entre sí. El folículo se halla en consecuencia rodeado por una red de reticulina de mallas estrechas que las separa de los capilares.

¿Existe alguna formación interpuesta entre el epitelio folicular y la red de reticulina? Se reedita aquí un problema que se plantea, puede casi afirmarse, para cada revestimiento epitelial; es el de saber si la membrana basal que se observa con determinadas técnicas es una formación independiente del retículo o si por el contrario es la apariencia que con tales técnicas toma el retículo mismo. En el tiroides no hemos podido convencernos de la existencia de una basal auténtica. Nos parece indudable que las imágenes de la estructura que a veces se nos presentan como membrana basal corresponden a una imperfecta visualización del retículo.

2) — Los elementos celulares.

Junto al estroma fibrilar se hallan células conectivas, cuya significación adquirió especial importancia desde que se descubrió el llamado bocio linfomatoso (Hashimoto).

Existen, en primer lugar fibroblastos, como se observan en el estroma de cualquier órgano glandular. Es posible que adquieran importancia en la patogenia de la enfermedad de Riedel, pero en la actualidad no podemos objetivarla suficientemente. También han sido descriptos elementos histiocitarios. Williamson y Pearse, describieron en la rata y en el hombre elementos estelares con citoplasma granuloso o lleno de granulaciones. Estos elementos pertenecerían al sistema retículo endotelial y se hallarían tapizando los sinusoides linfáticos. Es natural que el hecho de ser una célula granulosa, cuando la coloreamos en preparaciones fijadas, de tener una forma de estrella y de tapizar un espacio linfático no autoriza a nadie para considerarla como un elemento retículo endotelial. Las células descriptas por Williamson y Pearse en el tiroides

de rata no son probablemente más que mastleucocitos, que tanto abundan en el tejido conectivo de ese animal. No sabemos que pueda ser el elemento hallado en el tiroides humano, pero nada nos obliga a considerarlo como una célula del retículo endotelio.

Mayor importancia posee el tejido linfoide que se encuentra siempre en el interior del tiroides. Además de fibrocitos y de macrófagos, existen en el tiroides humano abundantes linfocitos aislados y dispuestos en forma de folículos linfoideos (Simmonds, Wegelin, Bastenie). Estos serían más numerosos en la mujer que en el hombre (Simmonds). Un dilema que aún no ha sido resuelto es, el que, con mayor o menor agudeza se plantea en todos los órganos linfoides, sobre si los linfocitos se forman "in situ" o si, por el contrario, vienen arrastrados por la sangre y anidan en el tejido.

VIII

REACCIONES PATOLOGICAS DE LOS ELEMENTOS CONECTIVOS DEL TIROIDES

En el estudio de estos procesos prescindiremos de todas aquellas reacciones inflamatorias que puedan ser interpretadas como de origen bacteriano. Descartaremos por lo tanto las tiroiditis de cualquier naturaleza, agudas o crónicas, banales o específicas. Dentro de las llamadas strumitis, consideramos aquellas que traduzcan una reacción del conectivo al proceso epitelial.

En consecuencia agruparemos las reacciones no por el agente causal que las provoque, sino por el mecanismo de producción, sea cual sea su etiología.

1) — Hiperplasia linfoide.

Es frecuente el hallazgo en cualquier forma de bocio, pero especialmente en la enfermedad de Basedow, de una abundante cantidad de tejido linfoide, dispuesto en folículos linfoideos más o menos típicos, repartidos por toda la glándula y acompañados a menudo de una infiltración linfoidea difusa. Cada folículo presenta generalmente un centro germinativo, constituído por linfoblastos y células reticulares, y una zona marginal en la que se hallan los linfocitos. Es frecuente hallar en las proximidades del folículo linfoide, células cianófilas de Cajal. Sorprende cuando se examina una preparación hecha con el método de Achúcarro o con la doble impregnación de Rio Hortega, que el delicado y apretado retículo que hemos descripto a nivel de las vesículas tiroideas, se convierte, al abordar el folículo linfoide, en un retículo de fibras gruesas y escasas y amplias mallas.

El crecimiento del folículo se realiza, infiltrando y destruyendo las vesículas tiroideas que se hallan en su

vecindad. Este proceso se cumple de varias maneras. A veces, cuando la vesícula es pequeña, el tejido linfoide la rodea totalmente y la vesícula se halla en esa forma aislada del resto del parénquima. Se realiza entonces una reabsorción lenta del coloide que al desaparecer deja transformada la vesícula en un conjunto de células aglutinadas. Se constituye así un plasmodio multinucleado. En este proceso intervienen tanto los linfocitos, como los elementos macrofágicos. Es natural que la masa central de citoplasma multinucleado, rodeada de una corona de células macrofágicas, y todo ello metido en una atmósfera de linfocitos, haga pensar al observador inadvertido, que se trata de un folículo tuberculoso. Eso fué también lo que en un principio nos sucedió a nosotros. Sin embargo estudiando más detenidamente el asunto, puede verse que no hay bacilos de Koch, que no hay ningún tipo de necrosis y que no existen lesiones tuberculosas en ningún otro órgano.

El epitelio vesicular es aquí destruído de afuera a adentro, y contrasta este proceso con el que describiremos a continuación y en el cual, al contrario la destrucción se realiza de dentro a fuera. En general tiene asiento en las grandes vesículas, que toman contacto por uno de sus puntos con un folículo linfoide. En este caso no hay una verdadera circunvalación de la vesícula por tejido linfoide, sino un simple contacto. Entonces, a nivel del punto de contacto, se produce una efracción del epitelio y un brote de células penetra en la luz de la vesícula. Esta penetración se realiza gracias a la fuerte capacidad fagocitaria que poseen esos elementos. El coloide es activamente fagocitado, y puede verse entonces a los elementos macrofágicos que han ingurgitado grandes cantidades de coloide, transformarse en enorme células, con el citoplasma lleno de granulaciones y el núcleo pequeño a veces ligeramente desplazado. A estos elementos, de haberlos conocido, podría con justicia haber bautizado Ehrlich, con la designación de "Mastzllen". Alrededor de las células el coloide, sufre, sin duda, el influjo de algún producto

liberado por las mismas, puesto que se halla más o menos vacuolizado.

Muy instructivo es el conocer el comportamiento de las células coloidófagas frente al pigmento hemático, porque ello nos permite afirmar aún más su carácter conectivo. Frecuentemente estas células invaden vesículas que han sido previamente inundadas por sangre extravasada. La desintegración de los glóbulos rojos da nacimiento a hemosiderina que se encuentra en gran cantidad en las células macrofágicas. Aparece en forma de granulaciones irregulares, de color amarillo marrón, que atiborran completamente el citoplasma celular. Estos granos dan la reacción del ferrocianuro férrico (de Perls) tomando color azul verdoso. Los elementos que fagocitan pigmento son de dos tipos: o bien son macrófagos intersticiales pertenecientes al estroma conectivo banal del tiroides, y que actúan aquí como lo hacen en cualquier otro órgano después de una hemorragia; o por el contrario son los elementos intravesiculares coloidófagos y pigmentófagos que hemos descripto más arriba. La reacción de Perls no deja lugar a duda en cuanto a la similitud de estos dos tipos de elementos celulares pues ambos dan un intenso color azul-verdoso.

Al contrario, el elemento vesicular reacciona en forma diversa. Nunca lo hemos visto fagocitando pigmento y la reacción de Perls, muestra a su nivel la existencia de algunos pequeños gránulos que aparecen como en las zonas acelulares traduciendo una localización puramente pasiva del mismo.

Otro hecho interesante, es la frecuencia con que los fagocitos intravesiculares se reunen para formar células gigantes. Estos elementos gigantes, verdaderos plasmodios multinucleares, deben constituirse frente al coloide, en función de la resistencia que este oponga a la fagocitosis Cuando el coloide es muy fácilmente destruible, no se forman y en cambio tal vez lo hagan cuando este ha adquirido una consistencia, y quizá una riqueza en minerales que hagan laboriosa su lisis.

La destrucción de las vesículas tiroideas por el tejido linfoide se lleva pues a cabo mediante uno de los dos procesos arriba descriptos. Ambos pueden por otra parte coloborar y no es raro ver que el mismo folículo linfoideo que ha invadido por un brote la cavidad de una vesícula, tiende a rodearla para completar así su destrucción. La hiperplasia linfoide, proceso que se encuentra en cualquier clase de bocio, tiene como resultado la destrucción de las vesículas tiroideas y su substitución por tejido linfoideo. En algunas circunstancias este proceso adquiere intensidad muy grande y cuando ha invadido todo el órgano, constituye el cuadro patológico del estruma linfomatoso de Hashimoto.

2) — Esclerosis.

Es relativamente frecuente el hallazgo de zonas tiroideas en que el tejido conectivo ha sufrido una profunda transformación, convirtiéndose en tejido fibroso. La formación de colágeno puede realizarse en el tiroides, como en cualquier otro órgano, directamente por la evolución de los elementos fibroblásticos del estroma glandular. En tal caso, la esclerosis aparece como un engrosamiento progresivo de la trabéculas fibrosas que normalmente tiene la glándula. Pero es posible también que el tejido linfoide neoformado que prolifera activamente formando macrófagos, y que se comporta como un verdadero tejido de granulación, llegue a una máxima evolución, convirtiéndose en un tejido de esclerosis. La esclerosis glandular podría llegar, pues, por dos caminos; uno directo, en el cual el tejido conectivo laxo, directamente aumenta por formación de haces colágenos y uno indirecto, en el cual se necesitaría una primera etapa linfoide que destruye el parénquima, y luego se formaría el tejido fibroso. Ambos procesos pueden coincidir en la misma glándula.

3) — Estruma linfomatosa.

Con este nombre describió Hashimoto cuatro casos de bocio, aparecidos en mujeres y en los cuales el ha-

llazgo anatomo-patológico más importante fué una neta hiperplasia del tejido linfoide, que llegaba a ocupar toda la glándula. Estas cuatro mujeres de 61, 40, 55, y 45 años de edad respectivamente no provenían de regiones, ni de familias con bocio endémico. En todos los casos la hipertrofia era difusa.

En 1922, Ewing afirmó que el cuadro descripto por Hashimoto era idéntico al relatado 16 años antes por Riedel con el nombre de "estrumitis con dureza de hierro". *La aparente diferencia entre ambos cuadros se debe a que* se ha sorprendido al proceso en distintas etapas. En la última edición de "Neoplastic diseases" (1940) mantiene Ewing la misma opinión.

El punto de partida inicial de Hashimoto (1912) y la opinión siguiente de Ewing (1922) plantea dos tendencias en que se dividen posteriormente los autores; una dualista que siguiendo a Hashimoto considera el estruma linfomatoso como una entidad patológica, y por lo tanto diferente del Riedel, y en la que militan Graham y Mc. Cullag, Howard, Gilchrist, Clute, Ekerson y Warren; Mc. Clintok y Wright, Joll etc. En cambio por un concepto unicista que hace de ambos cuadros etapas de un mismo proceso, abogan, además de Ewing, Shaw y Smith, y especialmente Vaux que ha sorprendido hasta tres etapas en la marcha del mismo. Veremos más adelante que nuestra opinión difiere de ambas.

El bocio linfomatoso de Hashimoto es una afección cuya característica más importante es una invasión de toda la glándula por un tejido linfoide difusamente distribuído. Esta proliferación linfoide destruye progresivamente el parénquima.

Los elementos que invaden la glándula son linfocitos, macrófagos, y plasmazellen. Se encuentran linfocitos en gran abundancia, ya sea dispuestos en folículos, o con más frecuencia en grupos (Herde) que no constituyen verdaderos folículos. Cuando constituyen un folículo linfoide típico, éste posee un centro germinativo más claro, en el cual se observan linfoblastos e histiocitos en

el retículo. Es necesario no confundir estos folículos linfoides con imágenes a veces muy parecidas, por tener un centro claro y una corona de linfocitos periférica, pero en las que un análisis atento permite ver que el pretendido centro germinativo, está formado por células epiteliales de vesículas tiroideas en destrucción. Es pues una imagen de falso folículo linfoide, causada por la dislocación de las vesículas tiroideas y por la reacción linfoide que la rodea.

Macrófagos se encuentran en relativa abundancia, y se sitúan alrededor de los vasos (células adventicias) o entre medio de las vesículas tiroideas desorganizadas. Frecuentemente los macrófagos se unen para formar células gigantes; estos elementos son pues un hallazgo banal en la estruma linfomatosa. Son los macrófagos seguramente los elementos que más activamente funcionan en el descoyuntamiento y lisis de las vesículas tiroideas. Este proceso de destrucción de las vesículas se realiza, sea por el procedimiento del desgaste periférico o ya sea por la invasión de un brote en la luz y luego desorganización de dentro a fuera.

Las células cianófilas de Cajal (plazmazellen) se encuentran con frecuencia entre los linfocitos y deben tener un origen y un destino similar. Se han descrito también eosinófilos que nosotros no hemos podido encontrar en nuestro caso.

Acompaña a este proceso de invasión linfoide, una neta reacción de fibrosis que se traduce por engrosamiento progresivo de los tabiques conectivos del órgano. Estos se cierran y forman anillos que parecen querer estrangular las porciones de glándula fuertemente infiltrada de linfocitos que quedan en su interior. En nuestro caso hemos hallado pequeños focos de necrosis que no hemos visto descritos en la copiosa literatura consultada.

Es interesante estudiar la reacción del parénquima, frente a la agresión linfática. La primera traducción del sufrimiento de las células epiteliales es el aumento de volumen del núcleo, que se hace enorme con relación al tamaño del elemento celular. Se observa así una vesícula en

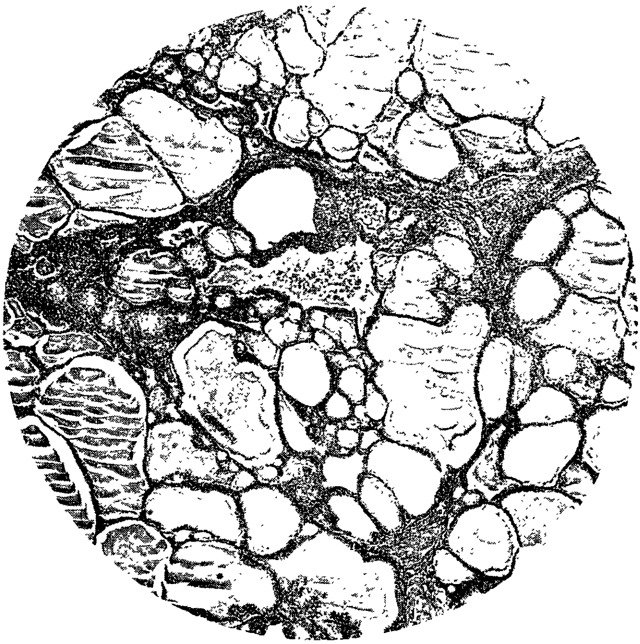


Fig. 53. — Invasión de una vesícula por células de origen conectivo.

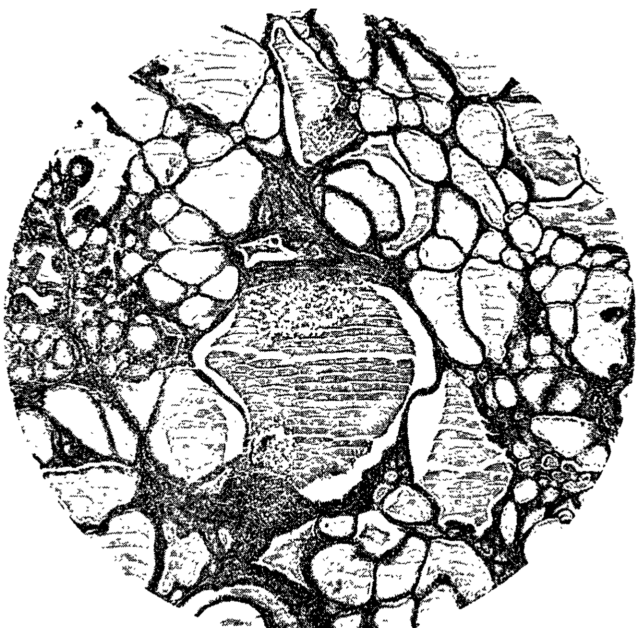


Fig. 54. — Dos brotes de tejido conectivo originados en sendos folículos linfoides invaden una gran vesícula.

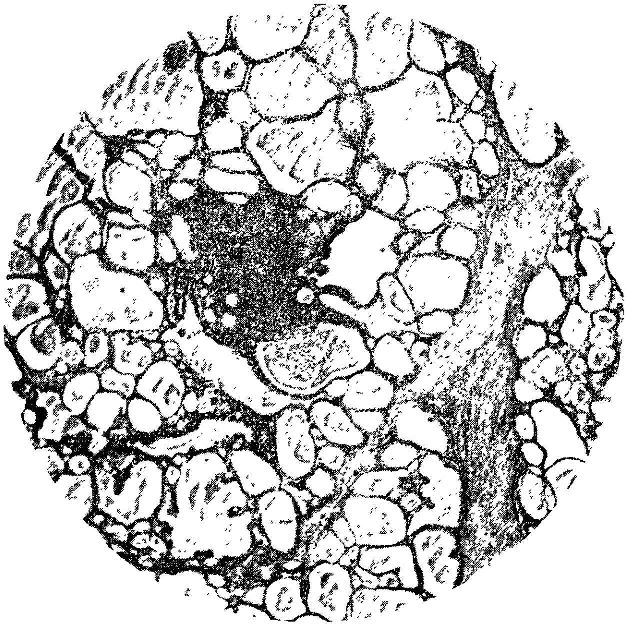


Fig. 55. — La expansión de un folículo linfoide se realiza destruyendo las vesículas vecinas. Algunas son rodeadas por el tejido linfoide; en otras éste invade la luz.

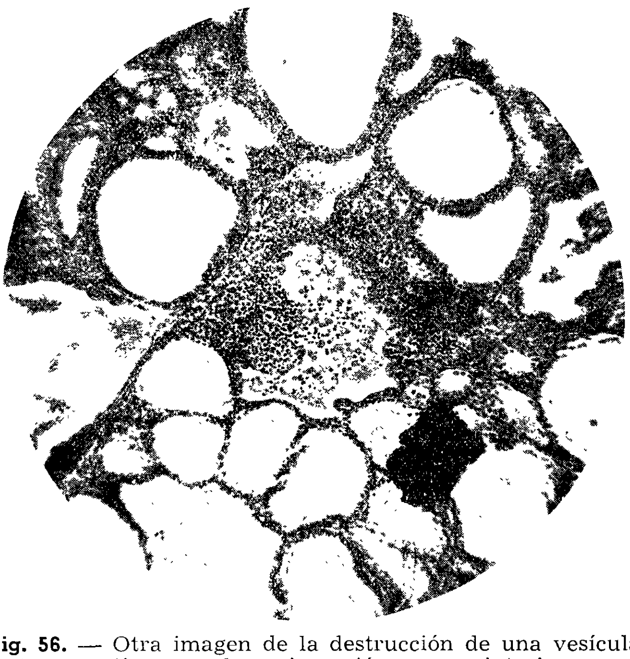


Fig. 56. — Otra imagen de la destrucción de una vesícula por un brote conectivo que hace irrupción en su interior.

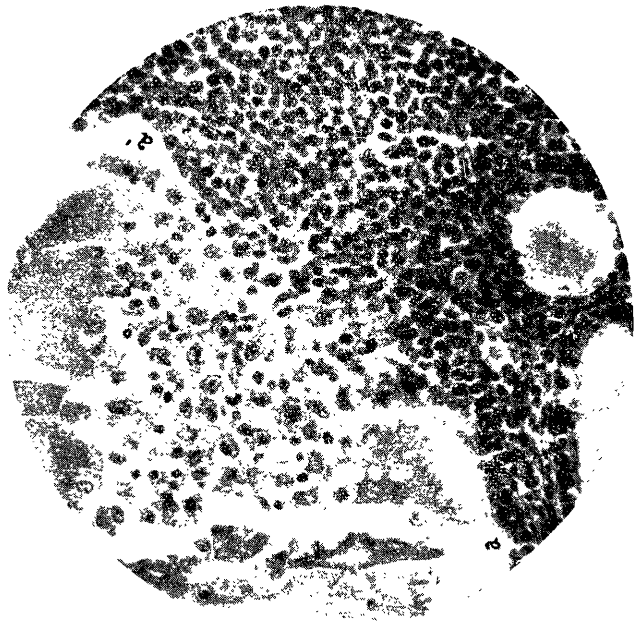


Fig. 57. — Imagen muy demostrativa de como un brote conectivo invade la luz de la vesícula y destruye el coloide.

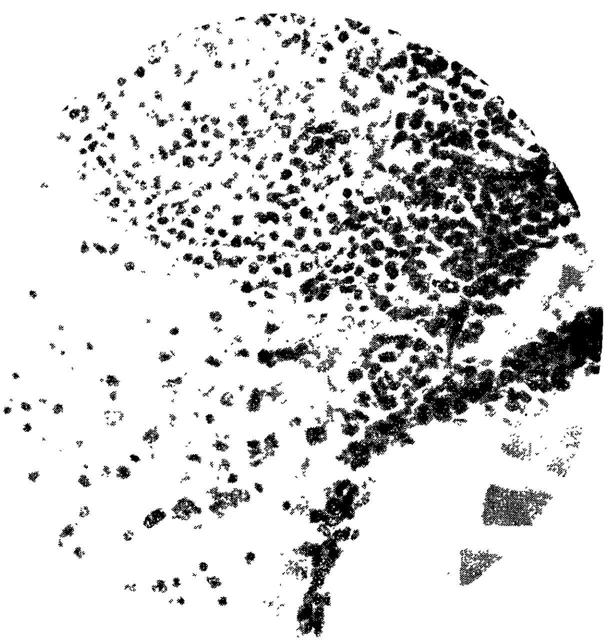


Fig. 58. — Intensa vacuolización del coloide en contacto con las células invasoras.

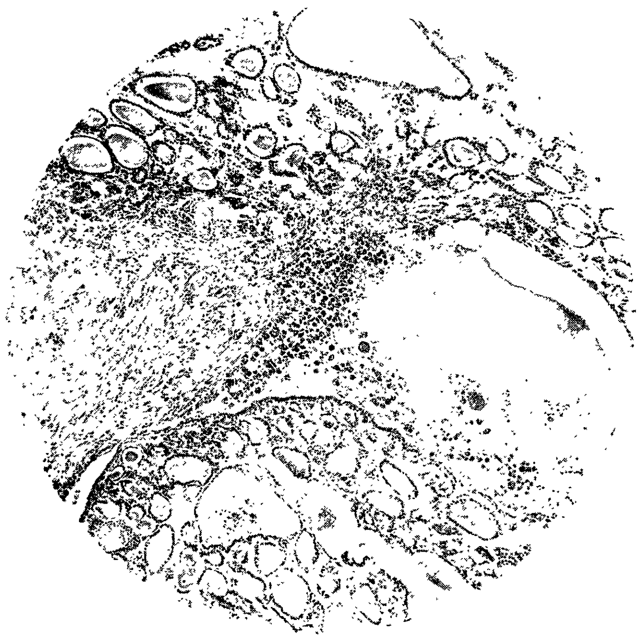


Fig. 59. — Notable imagen que muestra una gran vesícula parcialmente destruída, cuyo epitelio de revestimiento puede todavía observarse en la parte inferior. En el interior de esta vesícula el brote conectivo está formado por un grupo de elementos celulares, con algunas células gigantes, que forman la vanguardia detrás de la cual avanza el proceso de esclerosis.

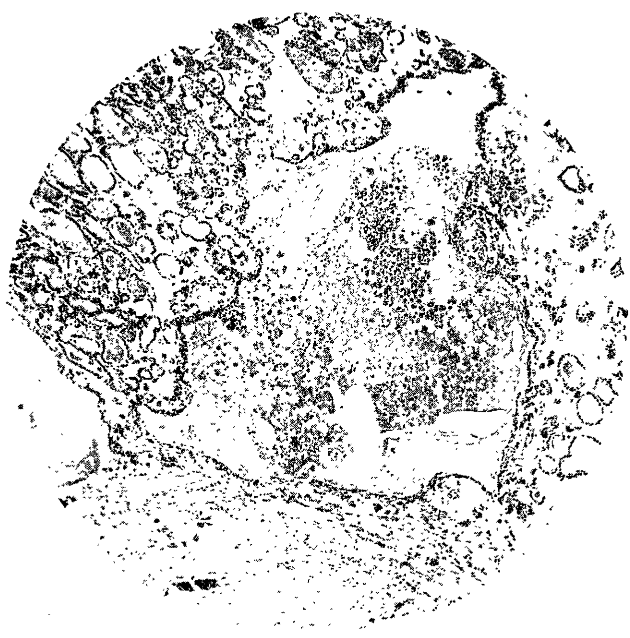


Fig. 60. — Gran vesícula invadida por elementos macrofágicos. Nótese la presencia de numerosas agujas de colesterina.

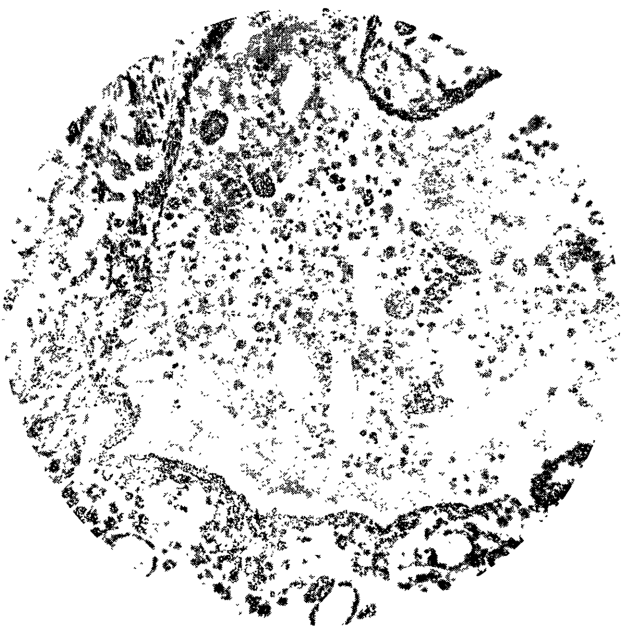


Fig. 61. — Imagen similar a la anterior. Células coloidófagas, células gigantes y agujas de colesterina.

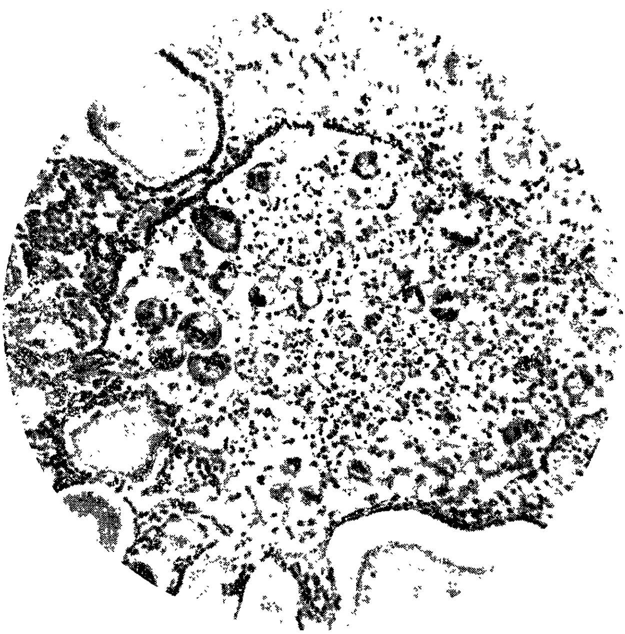
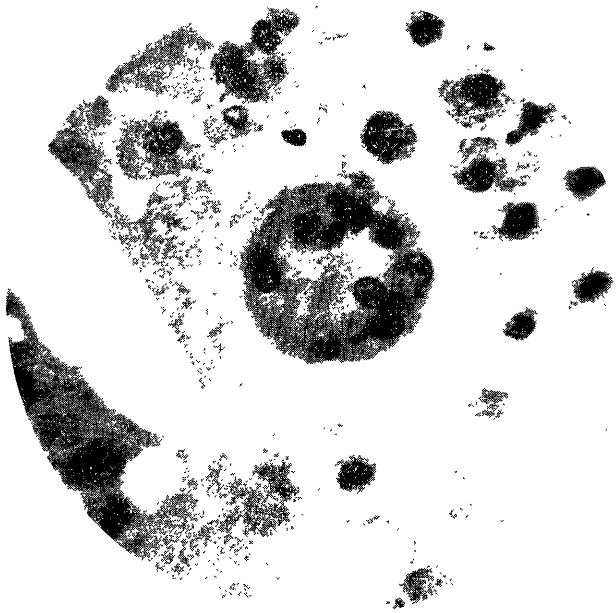
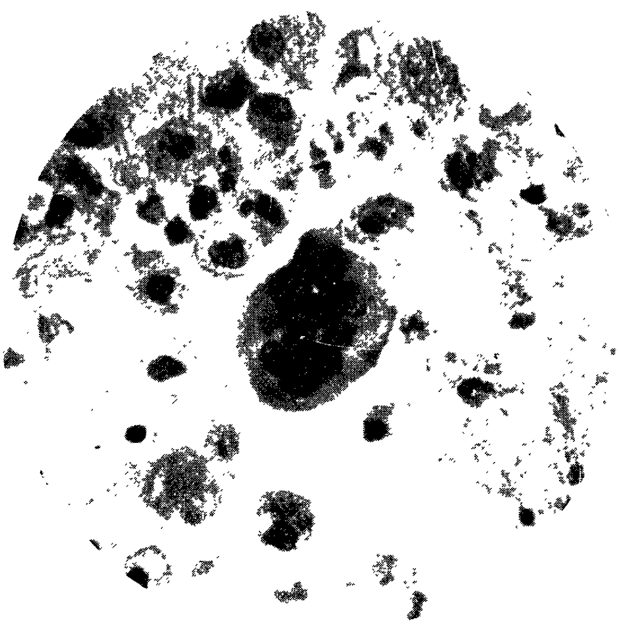


Fig. 62. — Vesícula totalmente invadida por células coloidófagas y células gigantes.



Fig. 63. — Un campo de la fig. 62 visto a mayor aumento.





Figs. 64 y 65. — Células gigantes coloidófagas intravesiculares.

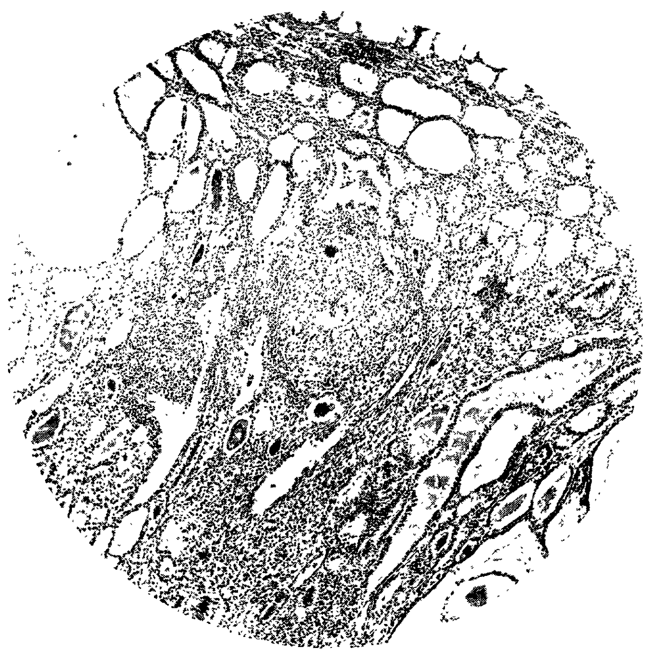


Fig. 66. — La reacción destructiva del tejido linfoide conduce a la formación de células gigantes. Coexisten simultáneamente el proceso de desgaste externo y la invasión de vesículas.



Fig. 67. — Las células tiroideas provenientes de las vesículas destruídas se aglutinan tomando el aspecto de una enorme célula gigante.

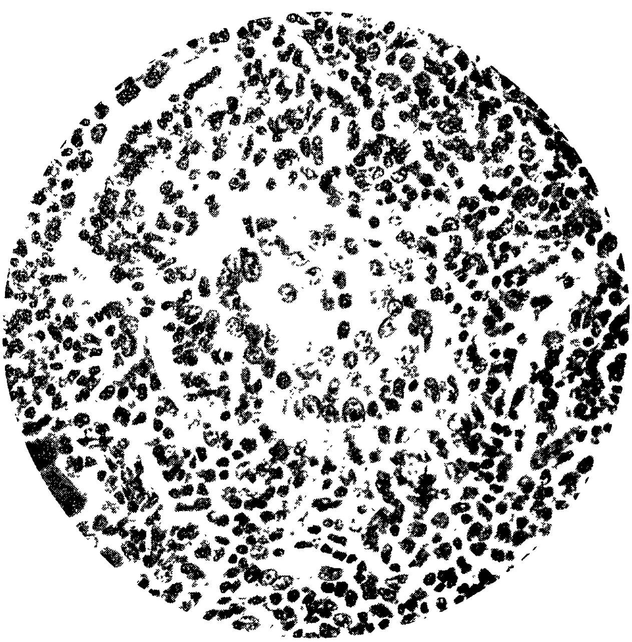


Fig. 68. — La pseudo célula gigante de la fig. 67 a mayor aumento.

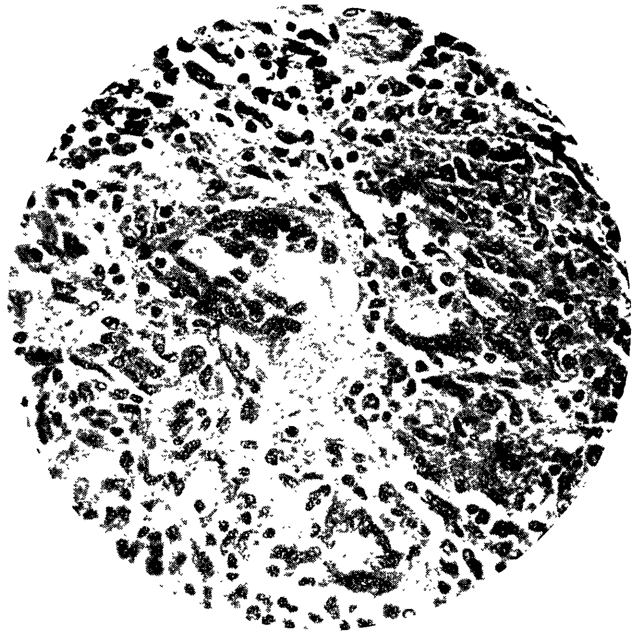


Fig. 69. — Verdaderas células gigantes de origen conectivo producidas por la reacción intersticial en un bocio.

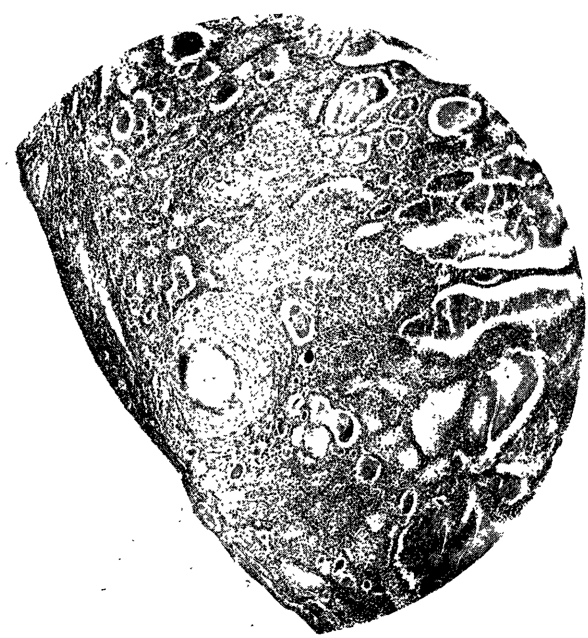


Fig. 70. — Enorme célula gigante verdadera en un bocio.

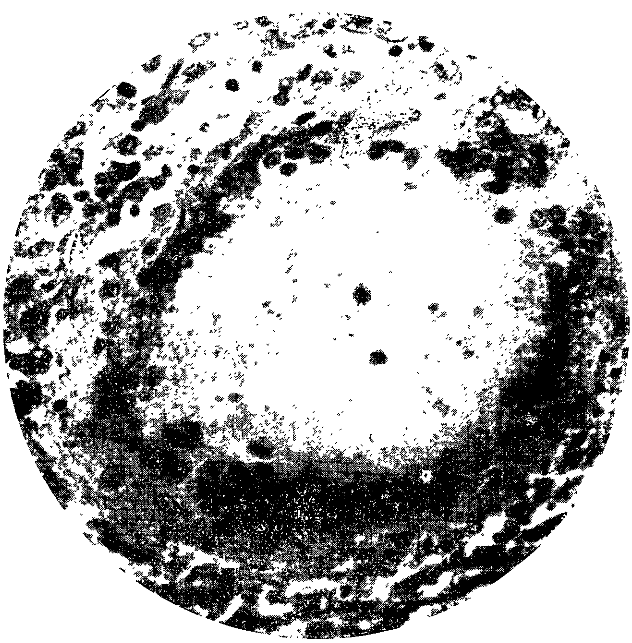


Fig. 71. — La misma célula de la fig. 70 a mayor aumento.



Fig. 72. — Cristales de colesterina obtenidos por rascado de la superficie de sección de un bocio.

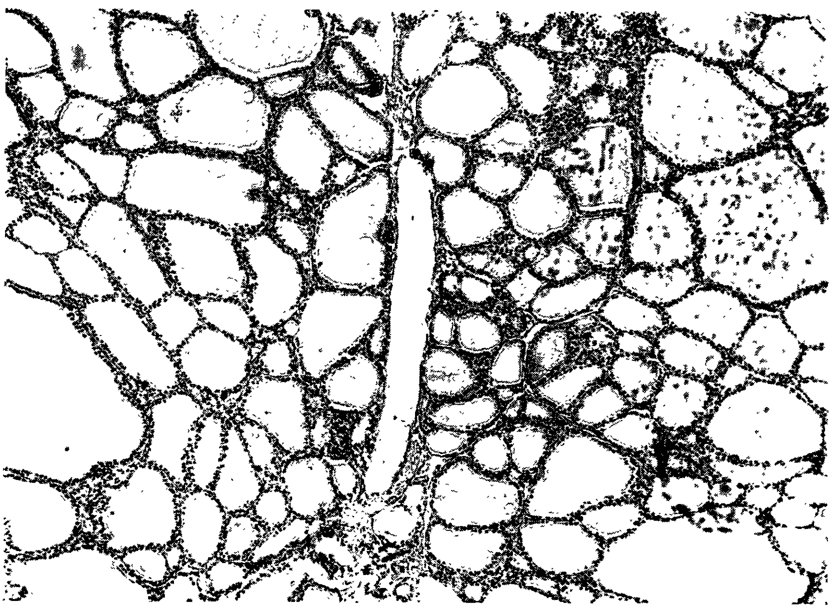


Fig. 73. — Gran vaso linfático dilatado en un bocio exoftálmico. Estas imágenes indujeron a Williamson y Pearse a elaborar su teoría de la estructura tiroidea.



Fig. 74. — Retículo. La red de reticulina toma inserción en las trabéculas de colágeno tal como se ve en esta microfotografía.



Fig. 75. — Trabéculas de colágeno que separan la zona de confluencia de tres lobulillos.



Fig. 76. — Corte tangencial de la pared de una vesícula en la que se ve la disposición del retículo que la rodea.



Fig. 77. — Retículo de precolágeno a nivel de una folículo linfoide. Nótese como cambia completamente la disposición de la red al pasar de la zona glandular a la zona linfoide.



Fig. 78. — En este caso el retículo, practicamente se detiene a nivel del folículo linfoide. En su interior hay unos pocos filamentos gruesos y ásperos.

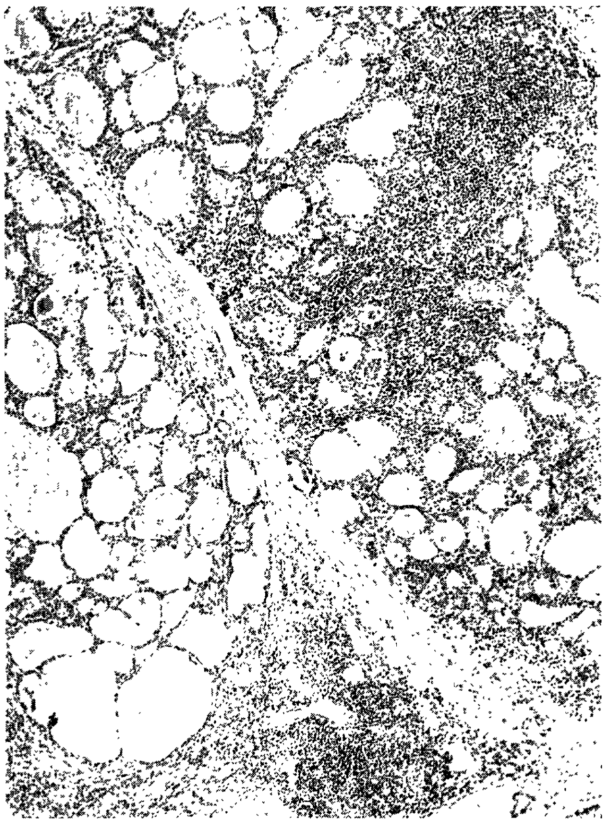


Fig. 79. — Reacción linfoide en un bocio exoftálmico. La infiltración linfocitaria es difusa e intensa. El campo está cruzado por una banda de esclerosis al lado de la cual hay un gran vaso linfático.



Fig. 80. — Reacción linfoide en un bocio exoftálmico. La proliferación conectiva destruye el parénquima disociando las vesículas o bien invadiendo su luz.



Fig. 81. — Un campo de la preparación anterior fig. 80 a mayor aumento.

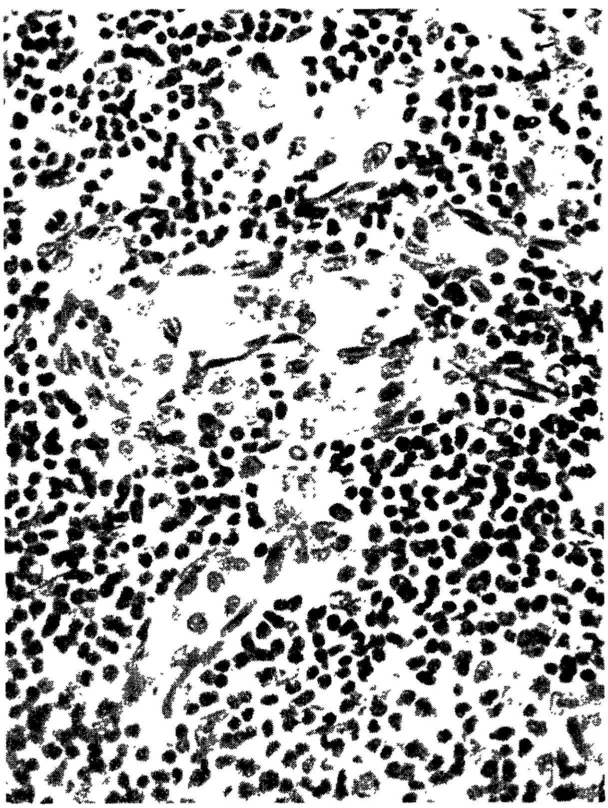


Fig. 82. — La destrucción por desgaste periférico de las vesículas conduce a la formación de aglomerados de células que simulan células gigantes.

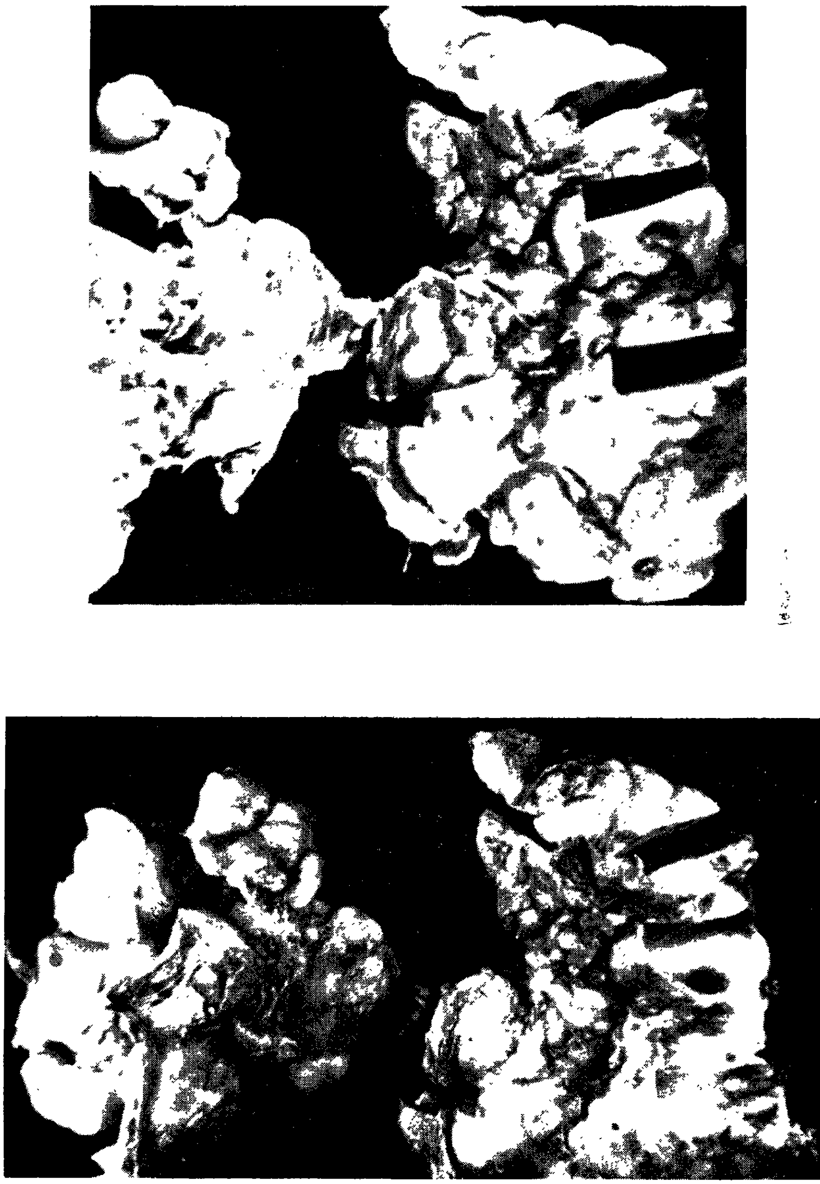


Fig. 83. — Aspecto macroscópico de un "struma linfomatoso".



Fig. 84. — Vista topográfica de una preparación de bocio de Hashimoto perteneciente a la pieza de la fig 83. Debe notarse la gran infiltración linfoide con formación de folículos linfoideos. Es apenas reconocible la estructura tiroidea del órgano.

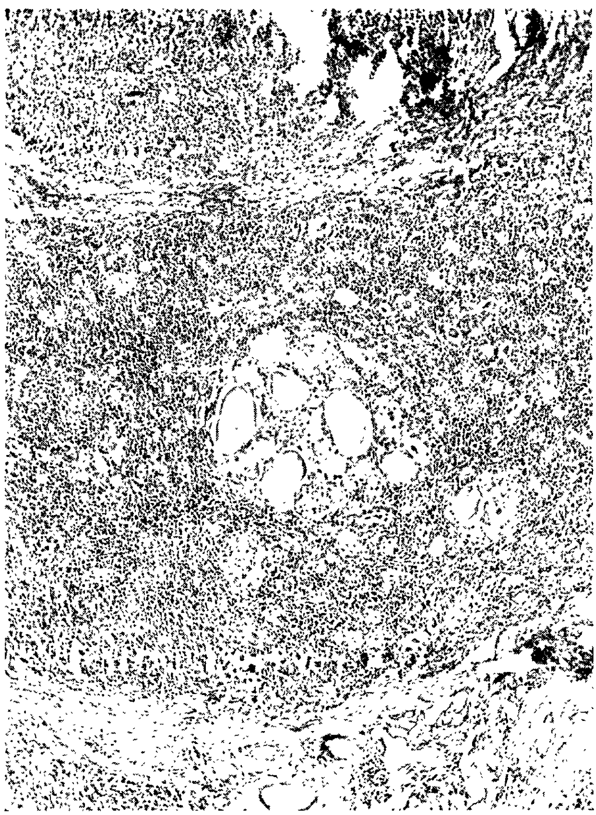


Fig. 85. — Otro campo del mismo caso de la fig. 83. Véase como la intensa reacción linfoide rodea un islote de parénquima que todavía resiste a la destrucción.



Fig. 86. — Mayor aumento de la preparación correspondiente a la fig. anterior. Puede verse la coexistencia de vesículas bastante indemnes con otras casi totalmente destruidas.

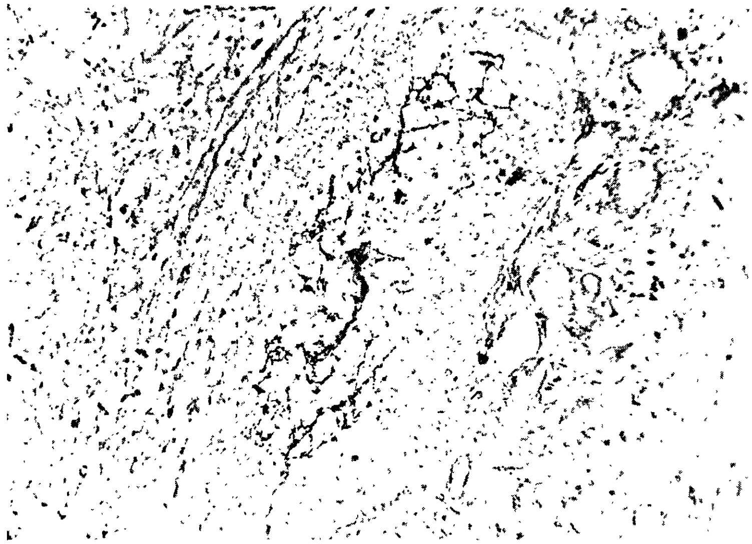


Fig. 87. — Legión de macrófagos que aceleran la destrucción del perénquima. Método de Río Hortega.



Fig. 88. — Macrófagos de la preparación correspondiente a la fig. anterior a mayor aumento.



Fig. 89. — Gruesas bandas de colágeno en el "struma linfomatoso". Doble impregnación de Río Hortega.

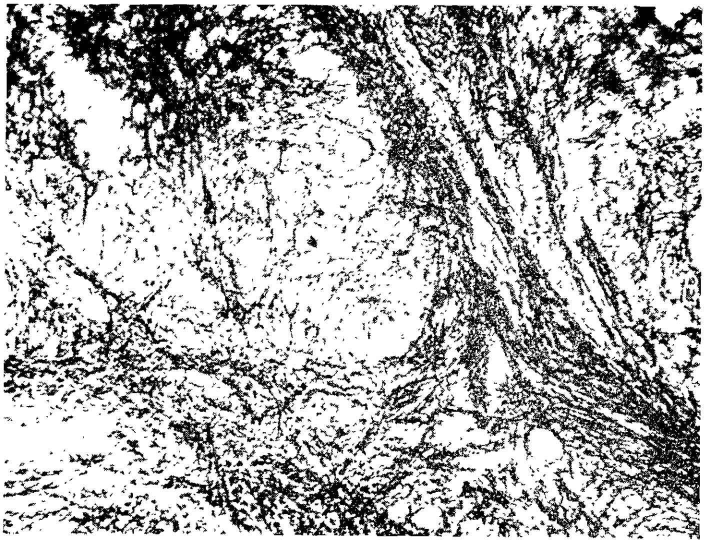




Fig. 90 y 91. — Enorme riqueza en retículo del bocio linfomatoso. Doble impregnación de Río Hortega.

general pequeña en la cual se nota una pérdida de la alineación de los núcleos y algunos de ellos muy aumentados de volumen que hacen saliencia sea hacia la luz, sea hacia la periferia del folículo. Posteriormente, las células epiteliales desgoznadas, pierden la arquitectura vesicular, se hialinizan y son destruídas ya aisladamente, o bien después de haberse reunido varias de ellas para formar una célula gigante.

En conjunto pues, el bocio linfomatoso de Hashimoto se caracteriza por la hipertrofia del tiroides causada por una hiperplasia del tejido conectivo linfoideo del órgano que desorganiza y destruye al tejido glandular.

Este proceso es bastante frecuente. Ya pasan de varios centenares los casos publicados en todo el mundo. Se halla más a menudo en las zonas indemnes de bocio y es sobre todo frecuente en Gran Bretaña. Entre nosotros, Velarde Pérez Fontana y Héctor Castiglioni Alonso, han publicado un pretendido caso de bocio linfomatoso, que sería el primero diagnosticado en el país. Creemos que ese caso no corresponde a una enfermedad de Hashimoto. Desde el punto de vista clínico era una enferma con hipertiroidismo (metobalismo basal — 36 %, brillo y vivacidad en la mirada, 115 pulsaciones por minuto) lo cual ya debe plantear una interrogante puesto que el Hashimoto, solo se acompaña de hipertiroidismo en los primeros tiempos de la enfermedad, y en esta enferma, el bocio data de 20 años. La anatomía patológica mostró un bocio nodular, y esto rechaza también el diagnóstico de estruma linfomatoso, que es siempre una hipertrofia difusa. Los nódulos eran irregulares y presentaban en su parte central una porción blanca hialinizada; nunca en el bocio de Hashimoto se ve tal cosa que, por el contrario, es característica del adenoma tiroideo. En fin histológicamente, las preparaciones que he estudiado, y son muchas pues el Prof. Pérez Fontana ha tenido la gentileza, que mucho agradezco, de cederme la pieza operatoria para su estudio, me parecen mostrar que se trata de un adenoma tiroideo en el cual se

encuentra, como es frecuente, una discreta reacción linfoide.

El caso estudiado por nosotros presenta todas las características clínicas y anátomo-patológicas del bocio linfomatoso. Destacamos, como un elemento no todavía estudiado, la fuerte hiperplasia del retículo que adquiere una riqueza fibrilar como rara vez se observa. Otro elemento importante es la existencia de numerosos macrófagos del sistema retículo-endotelial que se ponen de manifiesto por medio del método del carbonato de plata de Río Hortega. Hemos estudiado también el aparato de Golgi, que en muchos elementos celulares ha aparecido hipertrófico.

4) — Estrumitis leñosa o enfermedad de Riedel.

Es una afección caracterizada por la aparición de un tumor tiroideo durísimo (como el hierro) en general ocupando toda la glándula. El tumor tiene una tendencia muy grande a adherirse a la tráquea, carótida, recurrente y otros órganos vecinos. Al corte es duro, de color blanco amarillento y con haces fibrosos que los cruzan. Histológicamente se halla constituído por un tejido de esclerosis; pobre en elementos celulares. El cuadro recuerda a la linitis plástica del estómago, o al esquirro del seno, o al tumor de Brenner del ovario.

I X

LA MICRO - INCINERACION EN EL ESTUDIO DE LOS BOCIOS

a) — Generalidades.

El deseo de inquirir la estructura mineral de los bocios me llevó, naturalmente, a usar el método de la microincineración, preconizado y llevado técnicamente a efecto por Policard. Este procedimiento aprovecha la propiedad que poseen los cortes histológicos debidamente preparados, de sufrir altas temperaturas mediante las cuales se calcina toda la materia orgánica, a pesar de lo cual persiste la estructura del tejido.

Los componentes minerales del tejido, es decir "el esqueleto mineral" del mismo, guardan en el espodograma, las mismas relaciones espaciales que tenían en el tejido no incinerado, de ahí la persistencia de la estructura que hace posible el reconocimiento de un órgano o tejido a expensas de las cenizas que ha dejado. Por otra parte algunos minerales dejan cenizas coloreadas, pudiéndose entonces hacer un diagnóstico histoquímico más o menos preciso. En este camino puede decirse que, para el reconocimiento histoquímico del Fe, el método que más garantías ofrece es sin duda la microincineración. El Fe da, al oxidarse, una ceniza roja inconfundible de óxido ferrico. "La microincinération est la seule méthode capable de "libérer de facon certaine le fer occulte des tissus". "La "méthode est rigorureusement spécifique car l'oxyde de "fer est la seule substance colorée parmi les cendres des "tissus. Elle est sure car le fer est libéré intégralment de "ses combinaisons. Enfin sa sensibilité est tres grande."

"La méthode de détection du fer total par micro incinéra-"tion est donc de loin la meilleure de toutes les méthodes "de recherche du fer masqué". (Lison). En cambio las otras sustancias minerales no dan cenizas tan diferenciadas y tan fácilmente reconocibles. Sin embargo éstas presentan rasgos que permiten muchas veces un estudio descriptivo e interpretativo, sobre todo cuando puede realizarse una comparación de idénticas estructuras en estados funcionales o en cuadros patológicos diversos. Puede darnos pues o bien una indicación química precisa sobre la constitución de un tejido o cuando menos indicaciones sobre la riqueza mineral y, lo que es más importante, las variaciones de contenido mineral en distintos momentos fisiológicos.

b) — Técnica.

La técnica de preparación de un espodograma es muy simple. Se fija el tejido en formol o alcohol; se le incluye en parafina y se corta y se pega sobre la lámina. Todas estas operaciones, con ser de rutina, deben hacerse en el caso de la micro incineración, con las mayores precauciones para evitar que pueda haber contaminaciones o pérdidas de sustancias minerales. Es decir que todos los reactivos a usar, así como los objetos que estén en contacto con los cortes no deben poseer sales minerales de ninguna naturaleza. Con esto ya quedan anulados todos los fijadores a base de sales de cromo o de mercurio y en general de sales metálicas. Tampoco deben usarse fijadores que extraigan los minerales y en este sentido deben rechazarse todos los ácidos. En la confección de los cortes hay que tener siempre en cuenta la necesidad de usar porta objetos absolutamente limpios y de vidrio verde es decir poco fusibles y que la temeratura de 600º que se alcanza en la micro incineración, sufra un comienzo de reblandecimiento, lo suficiente para que la ceniza adhiera al vidrio blando.

Una vez obtenidos los cortes en las condiciones arriba

mencionadas se realiza la incineración. Los aparatos de incineración que pueden utilizarse son varios. Hay hornos construídos "ex profeso" para la micro incineración, pero naturalmente puede prescindirse de los modelos apropiados y realizar la incineración en una mufla de química como lo hemos hecho nosotros o "a fortiori" calentando la lámina directamente con el Bunsen. El soporte sobre el que van las láminas al horno y cuya naturaleza tiene gran importancia para realizar una correcta incineración es en nuestro caso de porcelana deslustrada. En estas condiciones empezamos la incineración. Cuando se vigila la marcha de la misma se observa que la parafina del corte primero se funde, luego empieza a echar humo hasta volatilizarse totalmente. Luego el corte se obscurece, se hace amarillo en seguida marrón y en fin negro. Al cabo de cierto tiempo empieza a palidecer lentamente hasta que su color es blanco-mate. En este momento el corte está incinerado. Tanto el proceso de obscurecimiento como la regresión lenta del color rara vez se realizan en forma homogénea, sino que lagunas partes del corte se obscurecen más rápidamente que otras lo mismo acontece en el aclarar. En general conviene que la marcha de la incineración sea lenta. Con el horno que nosotros poseemos, la incineración nos lleva alrededor de tres horas, tiempo durante el cual la mufla alcanza la temperatura de 550 a 600º. Una vez que hemos lacanzado dicho resultado hay que montar el espodograma, para lo cual, una vez enfriada la lámina, le colocamos un cubre objeto encima y sublacamos el contorno con una pasta apropiada.

Con esta técnica en general se logran buenos preparados, pero cuando el examen de los mismos (1) demuestra que se han producido fenómenos de retracción entonces rechazamos la preparación. La experiencia nos ha mostrado que en esos casos es prácticamente imposible

(1) El examen siempre debe ser hecho comparativamente con cortes del mismo block coloreados con técnicas corrientes.

evitar una subversión de la estructura y mismo el expediente puesto en juego por Policard y Paupert-Ravault de hervir la pieza en alcohol 90º antes de la inclusión para evitar la retracción, fracasa casi siempre. Las preparaciones obtenidas por este método son examinadas con luz incidente sobre fondo oscuro haciendo uso del dispositivo denominado Ultropak de Leitz. Cuando hemos deseado grandes aumentos hemos utilizado el condensador de fondo oscuro y el objetivo de inmersión. Siempre se ha comparado el espodograma con la misma preparación teñida con los métodos de coloración corrientes.

c) — El espodograma normal.

En estas condiciones un tejido cualquiera puede dar origen a diversos tipos de cenizas. En primer lugar pueden aparecer cenizas **homogéneas** en capa fina o espesa, pero siempre constituídas por unidades elementales tan pequeñas y en tal forma unidas entre sí, que se extienden en velo contínuo y regular. Es a este tipo de cenizas a las que Policard denomina **cenizas homogéneas.** En cambio otras se presentan irregulares formadas por granulaciones gruesas y mal ligadas entre sí. Por un efecto de física muy curioso estas granulaciones aparecen a grandes aumentos rodeadas por un halo luminoso de difracción que dificulta la observación y mucho más la microfotografía. Son estas las llamadas **cenizas granulosas.** Cuando el tejido presenta partículas minerales, caso de las neumocomiosis diversas (silicosis, calicosis, etc.) entonces en el espodograma aparecen estas partículas destacándose sobre el fondo general del tejido con contorno neto. Este tipo de cenizas las denominamos **pulverulentas.** Otras cenizas en fin tienen un aspecto traslúcido muy especial que las diferencia de las anteriores y que les ha valido la denominación de **cenizas córneas.** El aspecto de las cenizas de un tejido es invariable sea cual fuere la técnica empleada. No se modifica si la calentamos mucho o poco, rápidamente o en forma excesivamente lenta; que

lo hayamos fijado en alcohol o en formol, etc. Esto demuestra que el aspecto diferente de las cenizas traduce diferencias íntimas en la constitución mineral del tejido, diferencias que desgraciadamente nos son hoy desconocidas en su totalidad.

d) — El espodograma en los bocios.

Valiéndonos de dicha técnica hemos explorado numerosos bocios de nuestra colección cuyo estudio histológico había sido cuidadosamente realizado. Hemos también estudiado los espodogramas de diversas glándulas normales de adultos, muertos por diversas afecciones no endocrinas (bacilosis pulmonar, ruptura de aneurina aórtico, hemorragia cerebral, cáncer de estómago con metastasis múltiples, etc.). El material ha sido obtenido pocas horas después de la muerte y no presentó alteraciones, al examen histológico. Sin embargo, no podemos descartar la posible repercusión de una enfermedad cualquiera sobre el espodograma del tiroides. Todo el material proveniente de autopsias del hospital demostró variaciones en las cenizas, que nos hicieron sospechar la existencia de grandes alteraciones en los componentes minerales del órgano, no pudiendo en consecuencia formarnos una idea precisa de como era el espodograma normal del tiroides humano. Por otra parte teníamos la certidumbre de que dicho espodograma debía variar con momentos funcionales diversos que no podríamos fijar en la especie humana, como lo hacemos en el animal. Tendríamos así que contemplar un gran número de factores que variarían simultáneamente y cuyo contralor se nos escapa por completo en el momento actual. Es por eso que hemos renunciado a dar una imagen normal del contenido y disposición de las cenizas tiroideas humanas.

Hemos estudiado el espodograma tiroideo en diversos animales. Especialmente lo hemos hecho en el cobayo cuyo tiroides se halla bien "estandardizado", desde el punto de vista histológico por servir de "test", para la do-

sificación del principio tirotropo de la hipófisis anterior. Los resultados de nuestra exploración en tiroides animales no es aplicable a la especie humana de manera que no hemos obtenido ningún valor comparativo de todos estos estudios. Hemos limitado pues nuestra investigación a los bocios. Este material presenta el óptimo de garantías en cuanto a fijación correcta, a no interferencia de factores extraños al órgano mismo, y al conocimiento del momento funcional del mismo. Nuestra labor fué limitada a inquirir si había diferencias en la estructura mineral del tiroides basedowiano, coloideo, adenomatoso, etc., y especialmente si podían sistematizarse las diferencias que se hallaren.

Con este criterio pasamos a describir nuestros hallazgos.

1º) — El espodograma en los bocios coloides.

En los **bocios coloides** las cenizas aparecen diferentes según nos referimos al epitelio o al coloide. En el epitelio se hallan cenizas granulosas abundantes en algunos puntos aparecen granos gruesos en la porción apical de las células que se ven gracias a la gran luminosidad que presentan. Los núcleos de las células epiteliales aparecen muy netamente visibles gracias a su mayor contenido en minerales. Aparece como una zona central redondeada de mayor densidal y más luminosa. En cualquier parte del epitelio que se considere, siempre hemos hallado cenizas blancas. Fuera del epitelio los islotes intervesiculares son muy escasos en este tipo de bocio. El coloide, que en nuestros preparados teñidos en hematoxilina-eosina aparece dispuesto en bandas paralelas separadas por espacios claros, adopta la misma disposición en los espodogramas. En algunos casos no es totalmente homogéneo sino que aparece cada una de estas bandas como erizada por formaciones punteagudas, especie de agujas cuya significación no hemos podido precisar. No hemos podido descartar completamente que se trate de fenómenos artificiales (re-

tracción, resquebrajamiento) pero no tenemos tampoco derecho a rechazar su conocimiento. En general los fenómenos de retracción, que son frecuentes en los espodogramas adoptan una disposición completamente distinta. Además estas figuras aciculares por su distribución parcial en la preperación, y la circunstancia de hallarse tan solo en aquellos preparados que presentan abundante coloide y éste disuesto en bandas, hacen pensar que no sean artefactos. Al contrario el hecho de no ser constantes es decir de hallarlas en unos cortes y no en otros del mismo tejido nos obliga a poner muy en duda su real existencia. Se sabe en efecto y es una de las más notables propiedades del espodograma que la disposición de las cenizas es absolutamente constante e independiente de la técnica usada (fijador, grado de calentamiento, velocidad y duración del mismo, etc.). En consecuencia nos situamos frente a las estructuras aciculares en una situación de escepticismo. El coloide presenta siempre, tenga o no agujas una fuerte densidad de cenizas. Estas son más homogéneas que las que constituyen los elementos celulares. No hay fuera de las formaciones aciculares, granulaciones minerales en el coloide. A veces el tipo de cenizas tiende a aparecer de tipo córneo, y en algunas preparaciones en las que la homogeneidad del coloide es muy notable, y en que las cenizas toman un tipo córneo, el conjunto de la preparación toma, mirado sobre fondo oscuro, un aspecto que recuerda el de los negativos fotográficos muy "mórbidos". Al contrario cuando las cenizas son poco homogéneas, granulosas y poco traslúcidas, la imagen observada recuerda los negativos fotográficos denominados "duros". En ciertos folículos hemos podido ver que las cenizas no tomaban contacto con las células epiteliales sino que se hallaban separadas por una pequeña hendedura. A veces el borde del coloide se halla doblado, pero sin duda corresponde a una disosición artificialmente producida por el microtomo. No hemos observado en estas preparaciones de bocio coloide trazas rojas que traducen la existencia de hierro.

2º — El espodograma tiroideo en la enfermedad de Basedow.

En los bocios basedowianos las células aparecen representadas por cenizas densas granulosas o mejor todavía, estriadas en la dirección longitudinal de las células. El núcleo se presenta como una zona redondeada de cenizas más densas. Aparte de la forma de los elementos celulares, achatada en los bocios coloides, columnar en los bocios basedowianos, no hay diferencias importantes en las cenizas dejadas por unos y otros. Es natural que la diferencia de forma de los elementos, es mucho mejor objetivable por cualquier técnica corriente, y si esa fuera la única diferencia con el bocio coloide no habríamos progresado nada con esta técnica. Pero el coloide presenta en este tipo de bocio basedowiano diferencias muy notables con el bocio coloideo.

En el basedow el coloide es muy pobre en elementos minerales. Aparece constituído por cenizas homogéneas muy tenues, apenas perceptibles; a veces mismo, se encuentran vesículas pequeñas, opticamente vacías. Naturalmente que el intenso contraste entre el epitelio rico en cenizas y el coloide, carente o casi carente de ellas, da este tipo de espodograma semejanza con los negativos denominados "duros".

3º) — El espodograma en los adedomas.

En los adedomas la situación es mucho menos sistematizada. En general podemos decir que no hay, en cuanto al epitelio, diferencias fundamentales entre adenomas, bocio basedowiano o bocio coloide. El coloide presenta en los adenomas estudiados una irregularidad muy característica. En tanto que hay vesículas en que se asemeja al bocio coloide, y otras en que recuerda al basedow, hay otras en que la disposición de cenizas es totalmente arbitraria. Aparece en medio de un coloide constituído por cenizas homogéneas y densas una zona central redondeada

a contorno neto, totalmente vacía desde el punto de vista óptico.

Otras veces es al contrario en medio de un coloide regular y homogéneamente representado por cenizas córneas o granulosas, pero poco densas, que aparece un corpúsculo redondeado fuertemente mineralizado de contorno neto a veces presentando en su interior estrías concéntricas como si hubiese sido constituído por depósitos sucesivos de mineral. Estas formaciones estudiadas con la técnica de la micro incineración aparecen con el aspecto de verdaderos cálculos o mejor microcálculos intravesiculares. En el adenoma hemos hallado muy frecuentemente cenizas rojas. Estas se hallan en el coloide y puede vérselas con aspectos variados. Muy frecuentemente es un solo gránulo pequeño de color rojizo y que traduce sin duda la existencia en el coloide de una pequeña partícula de sustancia que contiene hierro en su molécula. Otras veces las cenizas rojas aparecen bajo distinto aspecto. En una vesícula se ven entonces acúmulos de granos rojos que se hallan reunidos tomando un aspecto de granos, y que quizá traducen la existencia de pequeñas hemorragias intrafoliculares.

e) — Conclusiones.

En resumen del estudio que hemos realizado de los bocios mediante la técnica de la micro incineración, podemos sacar las siguientes conclusiones.

1º — No hemos observado diferencias dignas de tener en cuenta entre la disposición de las cenizas de las células vesiculares en las diversas formas de bocios que hemos estudiado.

2º — En cambio en el coloide aparecen diferencias muy netas en el sentido de que las cenizas de los bocios coloides aparecen homogéneas o córneas pero siempre densas y abundantes; en los tiroides basedowianos al contrario sorprende la pobreza

de cenizas del coloide; que en algunas vesículas llega a faltar por completo. (1) En los adenomas la disposición de las cenizas del coloide es irregular y no sujeta a ninguna sistematización. A veces en las vesículas de bocios adenomatosos hemos hallado corpúsculos minerales que por su densidad, por su contorno neto, y por la circunstancia de estar formados por capas de precipitación concéntrica, representan verdaderos microcálculos intravesiculares.

3º — Hemos hallado cenizas de óxido férrico en el interior de vesículas en los bocios adenomatosos. Es posible que al menos en algunos de los casos estudiados, se trate de la consecuencia de hemorragias intrafoliculares.

f) — Calcificaciones en los bocios.

Al referirnos a la estructura mineral de los bocios no podemos dejar de mencionar las infiltraciones calcáreas, que hemos visto frecuentemente en ellos. Mencionadas por diversos autores carecen de importancia práctica cuando se hallan en pequeña cantidad, adquiriéndola en cambio cuando hay una intensa calcificación. En primer lugar permite la visualización radiológica de "piedras" intraglandulares. En segundo lugar cuando se dispone en forma de placas en la periferia de los nódulos puede causar reabsorción del cartílago traqueal y al extirpar el bocio la tráquea convertirse en un tubo informe con las consecuencias que es de imaginar para la circulación del aire. (Herzler)

---

(1) En el estudio que hemos realizado del tiroides de cobayo impuber, en diferentes estados funcionales experimentalmente creados, hemos hallado hechos similares. En efecto el contenido en cenizas del coloide era mayor cuando la glándula se hallaba en reposo relativo que cuando la hacíamos funcionar activamente mediante inyecciones del principio tirotrópico de la pre hipofisis.

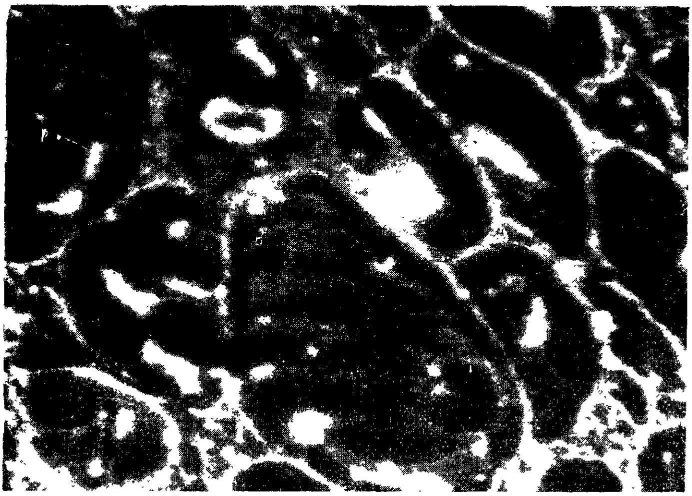
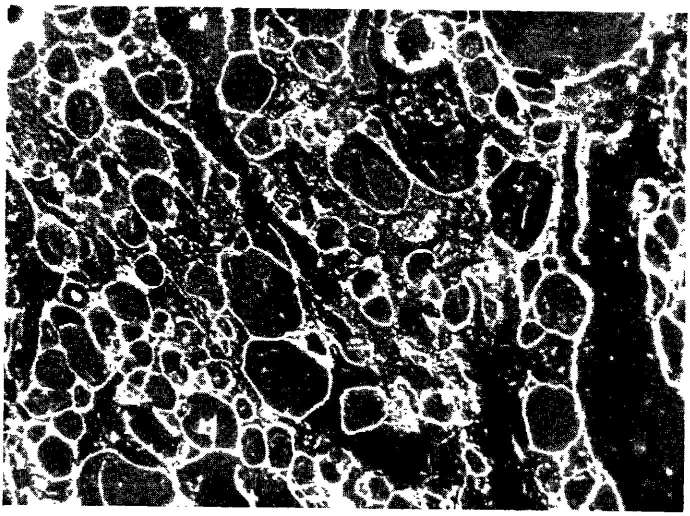


Fig. 92. — Bocio coloide. El espodograma muestra la existencia de cenizas densas y algo granulosas, dispuestas en bandas como lo estaba el coloide



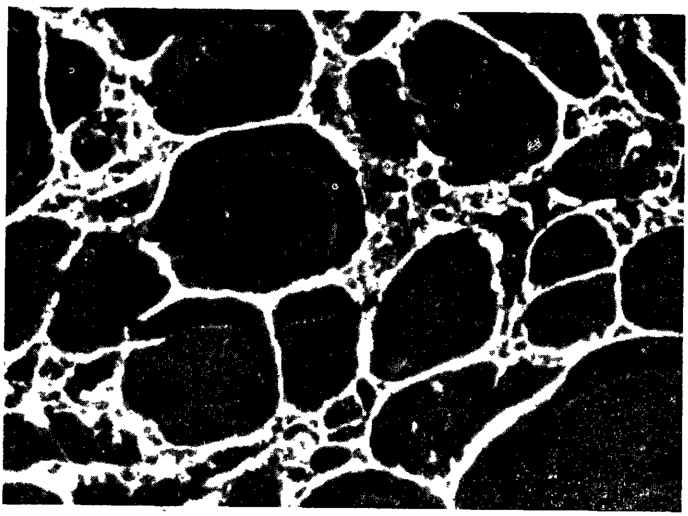


Fig. 93 y 94. — Estos espodogramas que pertenecen a un adenoma muestran las cenizas del coloide de aspecto córneo.

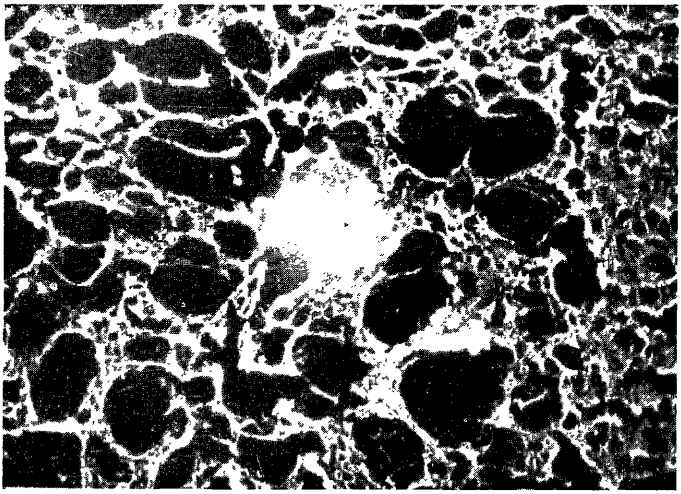


Fig. 95. — Espodograma en un bocio exoftálmico. Obsérvese la ausencia de cenizas del coloide.

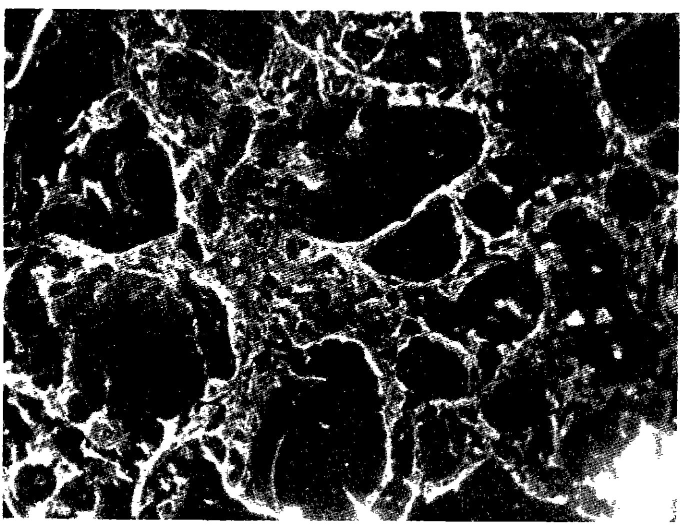


Fig. 96. — Igual que en la fig. anterior las vesículas de éste bocio exoftálmico presentaban un coloide casi carente de cenizas.

Son los adenomas los que más frecuentemente presentan calcificaciones y a veces estas pueden adquirir gran extensión. En uno de nuestros casos el órgano tenía casi más cal que parénquima. Grandes placas y nódulos calcáreos rodeaban a los nódulos glandulares, y los delimitaban bien. Se observan en la radiografía de la pieza los nódulos glandulares del adenoma transparentes a los rayos X redondeados, rodeados de una cáscara calcárea. Sobre el campo glandular se proyectan algunos pequeños gránulos de cal. En otro caso, un enorme adenoma, la cal no se disponía rodeando y ahogando los nódulos glandulares, sino en forma de masas repartidas por toda la glándula más o menos regularmente y acumulados en algún punto adoptando una disposición esponjosa.

X

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE HISTOFISIOLOGIA E HISTOFISIOPATOLOGIA DEL PARENQUINA TIROIDEO

Estamos ahora en condiciones de correlacionar la dinámica del folículo y del islote de Wolfler en estado normal y patológico.

El folículo, como unidad funcional tiroidea, desarrolla su actividad en dos etapas, cada una de las cuales posee características estructurales, directivas funcionales, y repercusión fisiológica general que les son propias. Cada una de ellas posee también un excitante específico; no entramos a considerarlos en detalle, porque, aparte de hallarse fuera de nuestro dominio de investigación, no se presenta con suficiente claridad, mismo después de un análisis cuidadoso de la bibliografía. También cada etapa del ciclo secretorio presenta su manifestación patológica que le es propia. Así como la médula osea posee una actividad eritropoiética y una actividad leucopoiética y su hiperplasia da origen sea a una leucemia, sea a una eritremia; así también en el tiroides puede hallarse una magnificación patológica de la función coloidógena y dar entonces origen a un bocio coloide, o al contrario, acentuarse su función incretora, y se formará así el bocio basedowiano. El parénquima tiroideo, funciona en una forma que recuerda el juego de acciones y reacciones de factores diversos que mantienen la homeostasis sanguínea. Sabido es que las investigaciones del célebre fisiólogo Walter B. Cannon de Boston, lo llevaron a concebir la constancia del medio interno, no como un estado de inmovilidad, sino que: "Se refiere a una condición que " por su propia variación, permanece relativamente cons- " tante". Para lograr tal desideratum es necesario que toda tendencia a la variación determine automáticamente el aumento del factor o factores que se oponen al cambio.

Así considerado, el factor que actuando sobre la tiroides, tendiera a provocar una determinada acción, desencadenaría en la misma glándula, en condiciones de normalidad, una serie de reacciones que tenderían a neutralizar su acción. Como el equilibrio de la peonza se debe a las oscilaciones que sufre su centro de gravedad, así también la función normal del tiroides se logra igualmente mediante pequeñas desviaciones en un sentido u otro.

En el tiroides, el funcionamiento normal da por resultado la increción, por parte de algunas células tiroideas, no de todas, de los 0.25 a 0.35 mgs. de tiroxina diaria que necesita un organismo adulto (Boothby). Entre tanto el resto de las células dirigen su actividad hacia una producción de coloide que, a medida que va aumentando, refrena la liberación de hormona. Cuando la producción de ésta se ha reducido al punto de que el organismo sienta su déficit, se produce una excitación de la pre hipófisis y un aumento de la secreción del principio tirotrópico. La consecuencia natural de esto es como ya lo sabemos, inducir una activación de la fase incretora del folículo tiroideo. La dosificación del principio tireotrópico, agrega importantes argumentos favorables a esta manera de encarar los hechos.

Fenllinger y Bordart, y Fellinger dosificaron la hormona tireotrópica en la sangre (privada de tiroxima) de enfermos de sindrones hiper e hipotiroideos. La sangre de enfermos con hipertiroidismo contenía menos hormona que los normales. Por el contrario la concentración de hormona en la sangre de enfermos con hipotiroidismo, (no de origen pituitario) fué mayor que la normal. Por su parte Hertz y Oaster hallaron reacción tiro-estimulante positiva en el suero de 4 enfermos con mixedema, en tanto que ninguna reacción pudo ser hallada en 5 individuos normales y en 7 enfermos con sindrome hipertiroideo. Estamos pues, en condiciones de considerar a los cuadros de hiperfunción incretora, (Basedow) y de hiperfunción secretora, (bocio coloide) como resultados de la alteración de la homeostasis de la función tiroidea. Así como la

homeostasis del azúcar sanguíneo puede ser alterada produciéndose una hiperglucemia o una hipoglucemia, como consecuencia de alteraciones en el delicadísimo mecanismo neuro-hormonal que regula el antagonismo páncreas-insular-médula adrenal; así también el juego de la homeostasis entre secreción e increción tiroidea, puede ser alterado en un sentido u otro, actuando sobre el mecanismo sin duda complejísimo y apenas esbozado hasta hoy, de su regulación.

Más árduo en su comprensión se presenta el problema de los adenomas tiroideos. Debemos considerarlos, teniendo en cuenta que el tejido tiroideo, ya pertenezca a una glándula normal o a un tumor benigno, si funciona como tejido tiroideo, debe hacerlo necesariamente en la misma forma. En un adenoma podemos hallar pues, un tejido que presenta una imagen histológica de normalidad dentro del lógico desquiciamiento estructural que presentan estas clases de tumores. Igualmente, y con la misma salvedad, puede hallarse un adenoma que presenta hiperfunción incretora o hiperfunción secretora. La coexistencia de adenomas en diferentes etapas funcionales traduce naturalmente la independencia funcional, al menos relativa, que presentan esos tejidos de naturaleza tumoral. Sin embargo, debemos reconocer que en cierta medida, los adenomas tiroideos como los mamarios, como los miomas uterinos, como los tumores benignos en general, obedecen a los influjos hormonales. Esto explica la reacción neta de muchos adenomas durante el embarazo y en los períodos menstruales. El adenoma funciona como un tejido normal, pero lo hace desde afuera del mecanismo regulador que guía al tejido tiroideo. Es posible, que su actividad influencie la de la glándula en el sentido que su hiperactividad frene la actividad de ésta, y es quizá este un mecanismo protector de eficacia suficiente en muchos casos. Al contrario, cuando la actividad del adenoma sobrepasa las capacidades de regulación del tejido glandular no tumoral, no hay más posibilidades de regulación.

El tejido adenomatoso debe obedecer al incremento del I sanguíneo como lo hace el tiroides normal. Eso explica la eficacia terapéutica del iodo en la mayoría de los adenomas con hipertiroidismo. Sus imprevistas reacciones anárquicas, que traducen su naturaleza de proliferaciones heterotípicas (tumorales), hacen que, a veces, el I pueda provocar, en ellos, reacciones anómalas, cuadros hipertiroidismo gravísimos y muy difíciles de controlar. De ahí la cautela con que el clínico debe medicar con iodo estos enfermos, cautela que no se necesita tener con los enfermos de Basedow.

*
* *

El hecho que más profundamente ha llamado la atención de patólogos y clínicos ha sido la dificultad en reconocer histológicamente, en un bocio nodular, si este estaba acompañado de un cuadro clínico de hiper, de hipo o de función tiroidea normal. El hallazgo, de un nódulo adenomatoso con una estructura histológica similar a la que se encuentra en la enfermedad de Basedow, puede ir acompañado de hipertiroidismo clínico o de mixedema o no tener ningún síntoma general.

¿Cómo explicar este hecho aparentemente en contradicción con todo lo que sabemos sobre histofisiología tiroidea?

El organismo adulto, ya lo hemos dicho, necesita una dosis diaria de tiroxina para mantener todas sus funciones dentro de límites normales y para que el nivel de su consumo de oxígeno sea normal. Dentro de amplias variaciones circunstanciales (embarazo, menstruación, actividad física, cambios de estacionales, etc.) esa cantidad, juzgada por Boothby en 0.25 mgr. a 0.35 mgr. de tiroxina por día, no puede verse aumentada ni menguada sin que aparezcan síntomas generales. Dicha cantidad es, en un enfermo con adenoma, la resultante de la actividad funcional del (o de los) adenomas (s) más la secreción del parénquima tiroideo.

Es pues lógico que la imágen histológica del adenoma no traduce más que el estado de actividad del tumor y no nos proporciona el menor dato sobre el estado total de la glándula. Cuando hay varios nódulos, el problema se hace todavía más complejo, puesto que estando unas en hiperactividad, otras en reposo y debiendo todavía tomar en cuenta el estado del tejido glandular, el balance que podamos hacer es necesariamente muy inseguro. La inseguridad en los resultados es todavía mayor si se tiene en cuenta que los adenomas, tejidos de neo-formación defectuosamente constituídos, pueden muy bien no producir una hormona perfecta sino un cuerpo químicamente vecino cuya acción sobre las funciones generales del organismo puede ser inferior a la tiroxina de Kendall o mismo nula.

"Es importante hacer notar que ninguno de los múl-
"tiples cuerpos de estructura semejante a la tiroxina cuya
" actividad se ha determinado, producen síntomas tóxicos
"semejantes a la enfermedad de Basedow; su actividad
" es nula o se asemeja a la de la tiroxina pero es menor.
" Estas investigaciones, si bien no descartan por completo
" la hipótesis de que la enfermedad de Basedow sea una
" intoxicación producida por una "hormona tiroidea mal
"elaborada la hacen muy poco probable" (Lewis). Es pues posible que un adenoma hiper activo produzca una hormona de inferior calidad, y en consecuencia de acción farmacológica inferior.

Todas son pues causas de error que contribuyen a darle ambiguedad a los resultados del examen histológico en los adenomas.

*

* *

Hemos seguido a la célula tiroidea en sus avatares a través del ciclo funcional y en sus expresiones patológicas. Como en todos los órganos una firme comprensión de los cuadros de la patología solo se obtiene cuando se fun-

damenta en un conocimiento preciso de la histofisiología. Han quedado todavía grandes lagunas que el progreso incesante de nuestros conocimientos irá llenando lentamente.

XI

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE HISTOFISIOLOGIA E HISTOFISIOPATOLOGIA DEL ESTROMA TIROIDEO

El tejido conectivo del tiroides cumple las funciones y presenta reacciones patológicas propias de cualquier tejido conectivo, se halle donde se halle. No vamos a ocuparnos de ellas. Pero además el tejido conectivo del tiroides tiene caracteres propios, que lo distinguen del resto de los tejidos conectivos. Así, por ejemplo, la cantidad de folículos linfoides es variable según el sexo, pues es mayor en las mujeres que en los hombres, no se halla en los niños, y sufre variaciones importantes en los distintos períodos de la vida. Poco sabemos sin embargo, sobre la función especial que desempeña el tejido conectivo tiroideo; en cambio podemos ahondar más en sus reacciones patológicas.

La hipertrofia del tejido linfoide se produce constantemente en los bocios. Simmonds la ha estudiado en bocios simples y en bocios con hipertiroidismo, y en relación con la edad y ha visto que en las personas jóvenes la cantidad de folículos linfoides en ambos bocios, es mucho mayor que en la glándula normal. En cuanto a la causa de esta hiperplasia linfoide, Simmonds no arriesga opinión diciendo que se ignora si el agente causal es general o local y químico mecánico o inflamatorio; puede ser que la secreción alterada del Basedow esté en causa, pero no se puede descartar la posible intervención del tratamiento iódico.

El bocio descripto por Hashimoto, y su homologación a la enfermedad de Riedel por parte de Ewing, vinieron a traer nuevos elementos de juicio, pero también nuevos motivos de discordancia. Los cuatro casos primeramente descriptos por Hashimoto no habían sido tratados por el

iodo y en consecuencia puede descartarse terminantemente la importancia de este metaloide en la etiología de la afección. Es posible que intervenga en la formación del tejido linfoide, una cierta carencia en vitamina A. Mc. Carison, vió aparecer bocios similares al Hashimoto en ratas que eran alimentadas con un régimen carente de vitamina A. Como se sabe, hay un cierto antagonismo entre la acción de esta vitamina y la secreción tiroidea. Es posible que puedan vincularse estos hechos con el aumento del tejido linfoide de la glándula que se encuentra en el hipertiroidismo.

Estudiando nuestras preparaciones y relacionándolas con lo que dicen los distintos autores que se han ocupado del tema estamos en condiciones de afirmar que entre la proliferación linfoide de un bocio cualquiera y en especial de un hipertiroidismo y la invasión linfoide de las glándulas que se presentan en la enfermedad de Hashimoto no hay diferencias de esencia sino de grado. Vaux, que ha realizado un estudio meticuloso de 38 casos de bocio linfomatoso distingue tres etapas en la invasión linfoide. Divide por eso sus casos en precoces, en los cuales la invasión linfoide aparece por zonas, quedando mucha glándula indemne; intermedios, en que el proceso se halla difusamente extendido a toda la glándula; y finalmente casos tardíos en que la fibrosis ha alcanzado un grado tal, que ha destruído casi totalmente el parénquima tiroideo. Esta última, pues el autor sostiene el criterio unicista, corresponde a lo que Riedel describió como bocio férreo. Con razón afirma Joll que al menos algunos de los casos descriptos por Vaux como precoces corresponden a glándulas que pertenecen a enfermedad de Basedow con fuerte infiltración linfoide. Y no es que Vaux, cuyo estudio es muy bueno, haya confundido por error estos casos con el Hashimoto, sino que lo que pasa es que esos casos **se confunden** con el bocio linfomatoso. La reacción linfoide de un bocio cualquiera, cuando adquiere una importancia y una extensión suficiente, se transforma en un bocio linfomatoso. Las imágenes tanto en lo que

respecta a los elementos que intervienen, como a la forma en que esos elementos se disponen, son idénticas en ambos casos. Solo puede distinguirlos la extensión del proceso. En todos ellos podemos hallar células gigantes, fagocitos intravesiculares, y transformación fibrosa en mayor o menor grado.

Creemos que el tejido linfoideo es una reacción defensiva del mesénquima, frente a una hiperplasia e hiperfunción glandular, reacción defensiva que conduce, en último término a la destrucción progresiva de la glándula. Que esa reacción sobrepase al término propuesto y conducirá a una hipofunción del tejido glandular. Esto explica por qué en las enfermas de bocio linfomatoso hay un primer período de hipertiroidismo, y luego, en la segunda etapa, un hipotiroidismo. Un caso de gran interés y de muy difícil explicación ha sido relatado por Sir T. Dunhill. Este autor extirpó parcialmente un bocio, y halló un tejido tiroideo que presentaba una intensa infiltración linfoide.

Algún tiempo después el enfermo hizo una tirotoxicosis, y nuevamente intervenido, la glándula se presentó ahora como un tiroides hiperplásico. Joll, que relata el caso, lo explica suponiendo que en la primera operación era ya un Basedow muy infiltrado que se pone de manifiesto después del acto operatorio. ¿Pero cómo se puede explicar que un Basedow no dé síntomas generales? Más lógico es pensar que la hiperplasia epitelial se halla contenida por una intensa proliferación linfoide. Cuando este equilibrio desapareció por aumento de la glándula se produjo el cuadro de tirotoxicosis.

Se encuentra aquí pues, un punto importantísimo en que proliferación epitelial y proliferación conectiva se hallan relacionadas íntimamente y estrechamente dependientes una de otra. Nadie hasta ahora había relacionado los procesos linfoides comunes de tiroides con el bocio linfomatoso y menos aún vinculándolos con los procesos epiteliales Los autores que se ocuparon de este problema, lo hicieron siempre desde el punto de vista inicial de

Ewing, de si se trataba de una sola y misma enfermedad o de dos procesos independientes.

Numerosos autores, que ya hemos citado, encabezados por Ewing, consideran ambos como series evolutivas diversas de una misma afección. El Hashimoto se transformaría andando el tiempo en un Riedel. Apoyan esta hipotesis en la observación repetida de bocios en que se hallan etapas intermediarias entre la infiltración linfoide difusa y la esclerosis total de la glándula. Otro grupo no menos numeroso sostiene al contrario, la dualidad de cuadros. Para estos, el bocio linfomatoso de Hashimoto, nunca se transformaría en la enfermedad de Riedel. Perman y Wahlgren, McClinlock y Wright y Joll han operado repetidamente casos de bocio linfomatoso, con espacios de tiempo variables entre ambas operaciones y no han podido comprobar durante esos períodos cambios en la glándula que indiquen una transformación en bocio férreo. Además la circunstancia de que el Hashimoto aparece casi exclusivamente en mujeres, en tanto que el Riedel no presenta esta predilección tan grande para el sexo femenino, hace que sea difícil aceptar la unidad de ambos procesos. En cuanto a las curvas de frecuencia por edad son totalmente diferentes y este es también un argumento importante en contra del unicismo.

Hay pues, argumentos importantes favorables a cada una de las concepciones puestas en juego, ¿qué debemos pensar?

Si se recuerda lo que hemos dicho de la evolución esclerosa del tejido conectivo en los bocios, podemos enfocar el problema con un criterio más seguro. Así como puede producirse una esclerosis primaria, tomando como punto de partida directamente el tejido conectivo laxo del tiroides, así también esa evolución cuando se realiza difusamente y con gran intensidad, puede causar una fibrosis del órgano sin pasar por etapas intermedias de bocio linfomatoso. En este caso el Riedel, no tendría vínculos, patogénicos con el Hashimoto. Pero es lógico pensar que el Hashimoto debe terminar en una esclerosis di-

fusa del órgano que se hará esperar más o menos según las circunstancias, pero que llegará sin duda. En este caso el bocio escleroso que resulta es pues la última etapa de un bocio linfomatoso.

En consecuencia un bocio escleroso, del tipo Riedel, tanto puede provenir de una glándula que ha pasado previamente por la etapa de bocio linfomatoso, como directamente de una glándula normal.

X I I

C O N C L U S I O N E S

1º — La cápsula y el sistema trabecular del tiroides constituyen una trama de sostén irregular que no configura en ningún punto una disposición lobulillar.

2º — Las células del epitelio lobulillar poseen una forma prismática con una base de 5 a 7 lados. Su altura es variable según el estado funcional de la vesícula.

3º — Las células se mantienen unidas mediante bandas de cierre. No hemos podido poner de manifiesto una membrana basal.

4º — La célula tiroidea folicular presenta un aparato condriosómico, que sufre variaciones según el estado funcional de la misma.

5º — En los elementos en hiperactividad incretora, los condriosomas son filamentosos, en tanto que aparecen fragmentados en mitocondrias, cuando el elemento celular se halla en reposo relativo.

6º — Las pretendidas células "ricas en mitocondrias" presentan caracteres que imponen una revisión de los hechos antes de poder hacer afirmaciones definitivas.

7º — El aparato de Golgi sufre modificaciones paralelas al condrioma, apareciendo grueso y áspero en las células en reposo y al contrario constituído por filamentos delgados y lisos en las células altas, en hiperfunción.

8º — El coloide tiroideo presenta en los estados de hiperfunción "vacuolas de reabsorción" que, aún siendo un artefacto de técnica, seguramente traducen un estado especial del coloide que corresponde a su fase de reabsorción.

9º — La secreción interna del folículo tiroideo se efectúa mediante el juego antagónico de dos etapas que son:

a) — La etapa secretora
b) — La etapa incretora

10. — La secreción del coloide, que se halla controlada por el nivel de iodo sanguíneo, se acompaña de modificaciones estructurales de la célula folicular, constituyendo estas modificaciones **la etapa secretora** del ciclo tiroideo.

11. — La hormona tirotropa provoca una serie de modificaciones en las células tiroideas, que producen una liquefacción del coloide, su reabsorción y la increción de la hormona tiroidea. Se completa así el ciclo secretorio con esta **etapa incretora.**

12. — El bocio coloide debe ser interpretado como una hiperplasia funcional secretora, como resultado de una acentuación patológica de la fase secretora del ciclo tiroideo.

13. — El tiroides en la enfermedad de Basedow debe ser considerado como una glándula que se halla en hiperplasia y en hiperfunción incretora como consecuencia de la exacerbación patológica de la etapa incretora del ciclo tiroideo.

14. — En los adenomas pueden presentarse tanto imágenes de hiperfunción incretora, como de hiperfunción secretora. Cuando hay varios adenomas es frecuente que cada uno de ellos presente una imagen funcional distinta a los demás y a la glándula en que asientan.

15. — La cápsula de numerosos adenomas tiroideos, como la de muchos tumores benignos (fibro - miomas de útero, fibro - adenomas de mama) presenta estructuras que pueden ser consideradas como de naturaleza tumorígena.

16. — El estroma tiroideo reacciona con frecuencia frente a cualquier agresión banal, con una hiperplasia linfoide que llega a formar verdaderos folículos. Esta reacción acompaña a los procesos hiperplásicos parenquimatosos.

17. — Esta reacción hiperplásica conduce a una destrucción del parénquima que se efectúa por dos mecanismos:

a) rodeando y destruyendo las vesículas de fuera a dentro o
b) penetrando en la luz de una vesícula y destruyéndola de dentro a fuera.

18. — El proceso intersticial puede conducir a una esclerosis mas o menos difusa ya directamente o bien pasando primero por una etapa de hiperplasia linfoide.

19. — La hiperplasia linfoide conduce en su último y máximo desarrollo al bocio llamado linfomatoso.

20. — La esclerosis máxima de la glándula que configura el bocio férreo de Riedel, puede producirse ya sea directamente o ya sea como etapa final de un bocio linfomatoso.

21. — La micro - incineración nos ha demostrado una profunda diferencia entre el bocio basedowiano y el bocio coloide. En el primero el coloide posee una gran pobreza de cenizas, que a veces faltan por completo. En el segundo las cenizas del coloide son siempre densas y abundantes.

XIII

BIBLIOGRAFIA

Alamartine H. 1911. — Thyroidite ligneuse cancériforme. Lyon méd. CXVI — 177.

Aron M. 1930. — L'hormone pré hypophysaire excito-secretrice de la thyroïde.
Rev. Fr. d'Endocrinologie VIII. 472 - 520.

Bargmann W. 1939. — Innersekretorische Drüsen. En v. Moelendorff.
Hand, der Mikr. Anat. des Menschen VI - 2 - Springer, Berlín.

Barchiese A. 1928. — Ricerche istofisiologiche sull' influenza delle variazioni di temperatura in organi di eterotermi.
Atti Accad. Lincei — VIII — 526 - 528.

Barchiese A. 1928. — Ricerche istologiche sulla tiroide di Emys orbicularis L. tenute a digiuni fino a ventisei mesi. Bol. Soc. Ital. Biol. — III — 1204 - 1206.

Basset A. et Scapier J. 1933. — Sur un cas de goitre calcifié.
Ann. Anat. Path. X — 1228.

Bastenie P. 1934. — Alterations épitheliales et infiltrations lymphocytaires dans la thyroïde. C. R. Soc. Biologie. CXVII — 656.

Bastenie P. 1936. — Notes sur l'hysto physiologie de la tryroïde.
Revue Fr. d'Endocrinologie. 119.

Baumgartner A. et Weil J. 1932. — Goitre exophtalmique et tuberculose folliculaire. Ann. d'Anat. Path. IX — 933 - 935.

Blanchard L. Penau H. et Simonnet H. 1931. — La thyroide. Les presses Universitaires, París.

Braine J. et Funck Brentano P. 1934. — Les variations des arteres du corps thyroide.
Ann. Anat. Path XI — 125 - 155.

Benazzi M. 1927. — Primo contributo alla conoscenza della struttura della tiroide dei mammiferi negli ultimi periodo di vita fetale e nei neonato.
Monit. Zool. Ital. XXXVIII. 24 - 27.

Benazzi M. 1927. — Ghiandola tiroide ed accrescimento post-natale de Mammiferi. Riv. di Biol. IX — 554 - 571.

Benazzi M. 1929. — Osservazioni sulla istofisiología della ghiandola tiroide.
Arch. Zool. Ital. XIII. 475 - 478.

Benda C. E. 1939. — Studies on Mongolism. 11 The thyroide gland. Arch. of. Neurol. and Psychiatry XII — 243.

Bensley R. R. 1916. — The normal mode of secretion in the thyroide gland. Am. J. Anat. XIX — 37 - 54.

Bianchi A. E. 1935. — Anatomía patológica de las enfermedades tiroideas. IX Congr. Interno de la Asoc. Med. Argentina. 105 - 144.

Blum F. 1933. — Einige neue Gesichtspunkte in der Kropffrage. II. Internat. Kropfkonferenz Bern.

Bruman F. and Blomberg A. 1935. — Ernahrung und Schilddrusenfunktion. Zeitschr. f. Exp. Med. LXLVII — 229 - 233.

Bodart F. und Fellinger K. 1936. — Ueber die thyreotrope Wirkung des Serums bei endokrinen Erkrankungen. Wien. Klin. Wschr. IL — 1286 - 1287.

Boothby W. M. 1928. — The thyroid problem. Collected Papers of the Mayo Clinic. XX — 495 - 515.

Born G. 1883. — Ueber de Derivate der embryonalen Schlungbogen und Schlundspalten bei Saugetieren. Arch. f. Mikr. Anat. XXII — 271.

Bourne G. 1935. — Mitochondria Golgi apparatus and vitamins, Austral. J. Exp. Biol. XIII — 239 - 250.

Bowen R. H. 1926. — Studies on the Golgi Apparatus in gland cells. IV A Critique of the topography, structure, an function of the Golgi apparatus in glandular tissue. Quarterly Journal of microscopical science IXXX — 419 - 449.

Bucciante L. 1930. — Nuove osservazioni sulle trasformazioni della tiroide in Mus decumanus ed in Mus musculus durante l'accrescimiento. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. V — 315 - 318.

Bucciante L. y Maspes P. E. 1930. — Sulla morfogenesia della ghiandola tiroide nell, uomo ed in altri mamiferi. Arch. Ital. di Anat. et di Embriol. XXVII 419 - 465.

Bucher O. 1938. — Untersuchungen über den Einfluss verschiedener Fixationsmittel auf das Verhalten des Schilddrüsenkolloids. Zeitschr. f. Zell. u. mikr. Anat. XXXVIII — 359 - 381.

Cannon W. B. 1941. — La sabiduría del cuerpo Edit. Seneca, México.

Carrell A. and Lindberg Ch. 1938 — The culture of organs. Haminsch Hamilton Med. Books, London.

Carriere G. Morel S. et Gineste P. J. 1939. — La glande thyroide. III vol. B. Bailliere, París.

Clute H. M., Eckerson E. B. and Warren G. 1935. — Chemical aspects of struma lymphomatosa (Hashimoto) Arch. of. Surg. XXXI — 419 - 428.

Cramer W. and Ludford R. J. 1926. — On cellular activity and cellular structure as studied in the thyroid gland. Journal of. Physiology Vol. LXI, Nº 3.

Corner 1904. — Primary and secondary tubl. of the thyroid. Trans. of H. Clin. Soc. of Lond. 1904.

Corti 1926. — Bull. d'histolog. App. 1926.

Courrier R. 1922. — Contribution a l'histophysiologie du corps thyroide. C. R. S. B. LXXXVI — 869 - 870.

Courrier R. 1922. — Appareil réticulé de Golgi et polarité secretoire des cellules parathyroidiennes. C. R. S. B. LXXXVI — 876 - 868.

Croti A. 1938. — Diseases of the thyroid parathyroid and thymus. Lea and Febiger, Phil.

Coller F. A. and Huggins C. B. 1926. — Tuberculosis of the thyroid gland. A review of the literature and report of five cases. Ann. of Surg. LXXXIV — 804 - 820.

Cowdry E. V. 1922. — The reticular material as an indicator of physiologic reversal in secretory polarity in the thyroid cells of the guinea pigs. Am. J. Anat. 30 — 25 - 37.

Cowdry E. V. 1923. — The significance of the internal reticular apparatus of Golgi in cellular physiology. Science, 58, 1 - 7.

Cowdry E. V. 1938. — Textbook of histology Kimpton, London.

Curtis G. M. 1936. — Calcium an iodine metabolism in thyroid disease. Arch. of Inter. Med. LVIII — 957 - 977.

Curtis G. M. 1936. — The iodine relationships of thyroid disease. Surg. Gynec. and Obst. LXIII — 365 - 371.

Champy C. 1915. — La glande thyroide. Arch. de zool. exper, et gen. LVI — 307 - 386.

De Robertis E. 1941. — Proteolitic enzyme activity of colloid extracted from single follicles of the rat thyroid. The Anat. Rec. LXXX — 219 - 230.

De Robertis E. 1941. — The intracellular colloid of the normal and activated thyroid gland of the rat studied by the freezing-drying method.
The Amer. Jour. of Anat. LXVIII — 317 - 332.

De Robertis E. 1941. — Enzima proteolítica demostrada en el coloide tiroideo extraído de folículos individuales. II Congreso Pan Americano de Endocrinología. Montevideo, Vol. I. 72 - 74.

Delore X. et Alamartine H. 1911. — La thyroidite ligneuse (Maladie de Riedel). Revue de Chirurgie XLIV — 1 - 32.

Dunhill Sir T. P. 1937. — The Surgery of the thyroid gland. Trans. Med. Soc. Lond. LX — 2642 - 47.

Eleftherion 1936. — L'inversion de l'appareil de Golgi des cellules a polarité sécrétoire définie dépend de causes mécaniques. Compt. R. Soc. Biol. CXXII — 936 - 8.

Ewing J. 1941. — Neoplastic diseases.
Saunders N. Y. — IV — Edition.

Favre M. Dechaune V. et Croizat P. 1933. — A propos des aspects pseudo-tuberculeuse rencontrés dans les goitres.
Ann. Anat. Path. X — 1204 - 1206.

Fellinger K. 1936. — Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Verhalten und die Bedeutung des thyreotropen Hormos im Blute.
Wien Arch. inn Med. XXIX — 375 - 406.

Ferrer 1909. — Kyste hidatique du corps thyroidien.
Presse Medicale. pág. 642.

Feyel P. et Varangot J. 1937. — Sur les constituants cytoplasmiques des cellules de la thyroide normale et des goitres exophtalmiques. Comp. R. Soc. Biol. CXXIV — 1050 - 53.

Feyel P. et Varangot J. 1938. — Recherches Cytologiques sur la glande thyroide normale et pathologique.
Annales d'Anat. Path. XV — 135 - 164.

Florentin P. et Grujic M. 1929 Régéneration expérimentale du parenchyme thyroidien. Compt. R. Soc. Biol. CII — 849.

Florentin P. 1929. — A quelle époque la glande thyroide acquiert-elle sa structure definitive clasique?
Compt. R. Soc. Biol. CII — 13.

Florentin P. 1930. — Persistence d'une structure embryonnaire dans le corps thyroide du Herisson adulte.
Compt. R. Soc. Biol. CV — 591.

Florentin P. 1931. — Au sujet de l'existence de ganglions nerveux dans la glande thyroide. Compt. R. Soc. Biol. CVII — 716.

Florentin P. 1932. — Recherches sur l'histologie et l'histophysiologie de la glande thyroide des Mammiferes.
These Sc. Nat. Nancy 207. pág.

Florentin P. 1936. — Quelques rémarques a propos de l'histogenese de la glande thyroide des mammiferes.
Rev. Franc. d'endocrinol. IX — 12 - 22.

Florentin P et Grujic M. 1929. — Nouvelles observations sur le mécanisme de la régéneration des follicules thyroidiens chez le cobaye. Compt. R. Soc. Biol. — C — 1139.

Florentin P. et Grujic M. 1930. — Recherches caryométriques sur la glande thyroide du cobaye. Compt. R. Soc. Biol. — CV — 938.

Florentin P. et Weis M. 1930. — Phénomenes sécretoires dans la glande thyroide des oiseaux. Compt. R. Soc. Biol. — CIII — 609.

Frazier C. H. 1926. — A system of control and treatment in the toxic goitre. Ann. of Surg. LXXXIV — 51 - 56.

Galamini A. 1931. — Sugli effetti dell'emitiroidectomia dell enervazione parziale dell'apparato tiroparatiroideo nel coniglio. Boll. Soc. It. Biol. Sper. VI — 94 - 97.

Gersh I. and Caspersson T. 1940. — Total protein and organic iodine in the colloid and cells of the thyroid gland. The Anat. Rec. LXXVIII — 303 - 320.

Giedosz B. 1935. — Influence des vitamines A et C sur l'aspect histologique des glandes endocrines. C. R. Soc. Biol. CXX — 557 - 558.

Gillchrist R. K. 1935. — Chronic thyroiditis. Arch. of Surg. XXXI — 429 - 36.

Gillman J. 1934. — The cellular cycle, the Golgi apparatus and the phenomenon of reversal in the human thyroid parenchima. The Anat. Record. LX — 209 - 230.

Giroud A. 1926. — Les variations de position de l'appareil de Golgi-Leur interpretación. Comp. Rend. de l'Assoc. des Anat., vingt et unieme réunion. (Liege).

Giroud A. 1928. — Polarité cellulaire et appareil de Golgi. Bul d'Histologie appliquée a la physiol. et la path. V — 146 - 125.

Giroud A. et Leblond C. P. 1936. — L'Acide ascorbique dans les tissus. Herman et Cie. — París.

Giudici E. 1937. — Il gozzo dei neonati. Ann. di Obst. e Ginec. pág. 323.

Glenn F. and Hauch C. Y. 1936. — Diseases of the thyroid gland. A. Correlation of clinical and pathological material. The Am. Journ. of Surgery. XXXIV — 12 - 17.

Godwin M. C. 1937. — Complex IV in the dog with special emphasis on the relation of the ultimo branchial body to interfollicular cells in the post natal thyroid gland. The Amer. J. of Anat. LX — 299 - 339.

Goetsch E. 1916. — Functional significance of mitochondria in toxic thyroid adenomata. Johns Hoskins Hosp. Bull. XXVII — 129 - 133.

Grab W. 1933. — Die funktionelle Bedeutung der Baulemente der Schilddrüse. Arch. f. Exp. Path. und. Pharm. CLXXXII — 586 - 629.

Graham A. 1931. — Riedel's struma in contrast to struma lymphomatosa (Hashimoto) West Journ. of Surg. XXXIX — 681 - 689.

Graham A. and Cutler E. C. 1926. — Exophtalmic goitre and toxic adenoma. Ann. of. Sur. LXXXIV — 497 - 508.

Grynfelt E. 1912. — Note sur les mitochondries du corps thyroide. Bull. Acad. d. Sc. Montpellier — 12 - 17.

Guilliermond A. 1934. — Le chondriome. Hermann et Cie. París.

Guilliermond A. 1934. — Le vacuome. Hermann, París.
Hadfield C. and Garrol L. P. 1938. — Recent advances in Pathology. Blakiston. Phil.
Hare H. F. 1937. — Cancer of the thyroid in children. Radiology XXVIII — 131 - 143.
Hartoch W. 1933. — Microscopische Beobachtungen en lebenden Organen, Speicheldrüse und Schilddrüse. Klin. Woch. XII — 942 - 944.
Hashimoto H. 1912. — Zur Kenntnis der lymphomatosen Veranderungen der Schilddrüse (struma lymphomatosa). Arch. f. Klin. Chir. XCVII — 219 - 248.
Heinsen H. A. 1932. — Zur Frage der Herkunft und Histogenese der "Struma Ovarii". Virch. Arch. 284 - 334.
Hellbaum H. W. 1936. — The cytology of shake thyroids following hypophysectomy, activation and ultracentrifuging. The Anat. Rec. LXV — 54 - 62.
Herold L. 1933. — Ueber die Deutung der morphologischen Schilddrüsenveranderungen in der Schwangerschaft. Arch. f. Gynac. CLIV — 256 - 264.
Hertz S. and Oastler E. G. 1936. — Assay of blood and urine for thyrectropic hormone in thyrotoxicosis and myxedema. Endocrinology — XX — 520 - 525.
Hertzler A. E. 1934. — Effect of complete thyroidectomie in interstitial goiters. The Amer. J. of Surg. XXIII — 556 - 558.
Hertzler A. E. 1929. — Diseases of the thyroid gland. Kimpton, London.
Hertzler A. E. 1941. — Diseases of the thyroid gland. Hoeber, New York.
Herrmann G. et Verdum P. 1900. — Note sur les corps post-branchiaux des Cameliens. Comptes R. Soc. Biol. LII — 933 - 936.
Hill Tilley J. 1926. — Exophatalmos: the mechanism of its produt in exophtalmic goitre. Am. J. of Surg. LXXXIV — 647 - 650.
Hirschlerowa Z. 1928. — Mikroskopische - anatomische Untersuchungen an der Amphibienschilddrüse mit besonderer Berücksichtigung ihres Golgi Apparates. Zeitsch. f. Zellf. u. Mikr. Anat. VI — 234 - 256.
Howard C. C. 1934. — Struma lymphomatosa Hashimoto. The Amer. Jour. of Surg. XXIII — 565 - 569.
Huestis R. R. and Jocom H. B. 1925. — Effet of thyroxin upon the thyroid gland and the regeneration and pigmentation of hair in peromyscus. Arch. f. Entw. Mech. CXXI — 128 - 134.

Huguenin R. et Welti H. 1934. — Caracteres morphologiques habituels a l'adénome toxique du corps thyroide.
Ann. Anat. Path. XI — 191.

Jackson J. L. 1931. — The shape and size of the human thyroid follicle in health and disease. Anat. Rec. XLVIII — 219.

Jackson A. S. 1933. — The etiology, diagnosis and treatment of goiter. The Jour. of the Missouri State Med. Ass. 389 - 392.

Jaffé R. H. 1937. — Chronic thyroiditis.
Jour. A. M. A. CVIII — 105 - 110.

Jentzer A. 1939. — Goitre de Basedow microsporadique.
Jour. de Chirurgie. 54 - 145 - 173.

Jocom H. B. and Huestis R. R. 1928. — Histological differrences in the thyroid gland from two subspecies of Peromyscus maniculatus. Anat. Rec. XXXIX — 57 - 62.

Joll C. A. 1939. — The pathology, diagnosis and treatment of Hashimoto's disease. Struma lymphomatosa. The Brit. Journ. of Surg. XXVII — 351 - 389.

Joyet. Lavergne Ph. 1929. — Glutation et Chondriosomes. Protoplasma.

Jorg M. E. 1932. — La existencia de una glándula epitelial tipo paratiroidea, satélite del timo. La semana médica. L.

Kahler O. H. 1934. — Ueber den Einfluss der Hypophyse auf die Entstehung der kompensatorischen Hypertrophie der Schilddrüse.
Arch. f. Exper. Path. u. Pharm. CLXXV — 242 - 247.

Kaplan I. I. 1934. — Benign metastatic bone involvement from thyroid tumor. The Ame. J. of Surgery. XXIII — 559-562.

Kastschenko N. 1887. — Das Schicksal der embryonalen Schlundspalten bei Saugetieren. Arch. f. Mikr. Anat. XXX — 1.

Kingsbury B. F. 1914. — On the so called ultimo branchial body of the mammalian embryo. Anat. Anz. XLVII — 609 - 627.

Kingsbury B. F. 1935. — On the fate of the ultimo branchial body within the human thyroid gland.
The Anat. Rec. LXI — 155 - 174.

Kohler R. 1931. — Beitrage zur Kenntnis der Thyreo-suprarrenalen Erkrankug. Virch. Arch CCLXXXI. 466.

Krafka J. 1937 Intratracheal Thyroid.
Ann. of Surg. CVI — 457 - 459.

Krogh Morie and Okkels Harald 1933. — Sur l'histophysiologie du corps thyroide. Stades initiaux de la sécrétion thyroidienne. Compt. R. Soc. Biol. CXII — 1694.

Laubie Ch. G. and Trikojus V. M. 1937. — The preparation of of a purified thyrotropic hormone by chemical precipitation. — The biochemical jornaul. XXXI 843 - 847.

Lerman S. 1941. — The physiology of the thyroid gland. Jour. A. M. A. CXVII — 349 - 359.

Lewis S. T. 1935. — La fisiología de la glándula tiroidea. — Noveno Congreso Interno de la Asoc. Med. Arg. — 19 - 104.

Lewisohn R. 1926. — Symetrical lateral aberrant thyroide. — Ann of Surg. LXXXIV — 675 - 677.

Lison L. 1936. — Histochimie animale. Gauthier - Villars - París.

Loeb L. 1929. — The structural changes which take place in the thyroid glands of guinea pigs during the process of compensatory hypertrophy under the influence of iodine administration.
Endocrinology. XIII - 49-62.

Love E. 1930. — Variations in the histological condition of the thyroid gland of sheep with regard to season, sex, age and locality.
Quarterly J. of Micros. Sc. LXXIII - 437-464.

Love E. 1930. — Seasonal and sexual variations in the thyroid gland cats.
Quarterly J. of Micros. Sc. LXXIII — 577 - 592.

Ludford R. J. and Cramer W. 1926. — On cellular activity and cellular structure as studied in the thyroid gland. The Journal of Physiology. LXI — 398 - 407.

Ludford R. J. and Cramer W. 1928. — The mechanism of secretion in the thyroid gland.
Proceedings of the Royal Soc. of London. B. CIV — 28 - 39.

Mac Lennan R. F. 1933. — Simplified methods for microincineration of tissues. Science LXXVIII — 367.

Mac Quillan L. and Breidenboch C. H. 1937. — Morbidity following goiter operations.
Ann. of Surg. CVI — 169 - 182.

Mahorner H. R. 1937. — Experimental production of goiter.
Arch. of Surg. XXXV — 937 - 955.

Mc Clintock J. C. and Wrigth A. W. 1937. — Riedel's struma and struma lymphomatosa (Hashimoto). Ann. of Surg. CVI — 11 - 32.

Maiman R. 1934. — Ueber die Innervation der Schilddrüse und Nebenschilddrüse.
Ztschr. f. Zell, und Mikrosk Anat. XXII — 20 - 28.

Marcus E. 1931. — Entwicklungamechanische Untersuchungen der Bildung von Mund und Schilddrüse bei den Anuren.
Zool. Jahrb. Physiol. XLIX — 1 - 36.

Marine D. and Lenhart C. H. 1911. — The pathological anatomy of the human thyroid gland. Arch. Int. Med. VII - 506.

Marine D. and Williams W. W. 1908. — The relations of iodine to the structure of the thyroid gland.
Arch. Int. Med. 1 - 349.

Marine D. and Lenhart C. H. 1909. — Further observations on the relations of iodine to the structure of the thyroid gland in the sheep, dog, hog and ox.
Arch. Inter. Med. III — 66.

Marine D. 1932. — Thyroid, parathyroid and thymus.
En Cowdry E. V. Special cytology II. Hoeber, New York.

Marine D. and Lenhart C. H. 1911. — Pathological anatomy of the exophtalmic goiter. The anatomical and physiological relations of the thyroid gland to the disease, the treatment. Arch. Int. Med. VIII — 265.

Marine D. 1915. — Quantitative studies on the in vivo absorption of iodine by dog's thyroid gland.
J. Biol. Chem. XXII — 547.

Marine D. 1923. — The importance of our knowledge of thyroid physiology in the control of thyroid diseases.
Arch. Int. Med. XXXII — 811.

Marine D. and Rosen S. H. 1934 — The exophtalmos of Grave's disease. Its experimental production and significance.
The Amer. Journ. of the Med. Sc. CLXXXVIII — 565-571.

Markowitz B. 1939. — The goiter cycle and ist anatomic findings. Report of 1028 sectioned goiters.
Amer. Jour. of Clinical Pathology IX — 1 - 120.

Maurer F. 1906. — Die Entwicklung des Darmsytems. En O. Hertwig. Hand. der Etwicklungslehre der Wirbeltiere. II - 1.

Masson P. 1922. — Polarité cellulaire et structure des tumeurs paradoxales.
Bull. de l'ass. pour l'Etude du Cancer XI — 345 - 364.

May R. 1933. — Action vicariante durable de la greffe intraoculaire de thyroide de Raton nouveau né sur le développment de Rat blanc éthyroidé.
Arch. de Biol. XLIV — 149 - 178.

Means J. H. 1937. — The thyroid and its discases. Lippincott, Phil.

Mill Renton S., Charteris A. and Ferguson J. 1938. — Riedel's thyroiditis and its treatment by radium. The British J. of Surg. XXVI — 54.

Meeke L. 1921. — Riedel's struma associated with remmants of the post brancial body.
Am. Jour. of Path. I — 57.

Moiroud P. et Cattalorda J. 1932. — Tumeur osseuse de structure thyroidienne avec integrité apparente du corps thyroíde.
Ann. d'Anat. Path. IX — 123 - 135.

Moore J. C. 1934. — Total and subtotal thyroidectomies.
The Amer. Jour. of Surgery XXIII — 235 - 242.

Moulonguet P. 1938. — Les aspects pseudo - tuberculeux rencontrés dans les goitres.
Ann. Anat. Path X — 609 - 616.

Müller W. 1871. — Ueber die Entwicklung der Schilddrüse. Zeit. f. Med. u. Naturwiss. VI — 187.

Murphy W. B. and Ahnquist G. 1937. — Origin of fetal adenoma in the thyroid gland.
Archives of Surgery XXXV — 211 - 233.

Nicolosi G. 1938. — Reperti istofunzionali tiroidei di ipperattivita dopo surrenectomía, studiati col metodo Mallory. Pathologia XXX — 15 - 17.

Nicholson N. C. 1923. — Changes in the mitochondria produced experimentally in the thyroid gland.
Jour. of Exp. Med. XXXIX — 63 - 75.

Nicholson F. M. 1924. — An experimental study of mitochondrial changes in the thyroid gland. The J. of Exp. Med. XXXIX — 63 - 75.

Nino F. L., Brea C. y Jorg M. E. 1932. — Consideraciones sobre el origen de una formación quística incluída en la glándula tiroidea.
Actualidad Med. Mundial. XXIII.

Nonidez J. F. 1932. — Further observations on parafollicular cells of Mammalian thyroid.
Anat. Rec. L III — 211.

Norris E. H. 1916. — The morphogenesis of the follicles in the human thyroid gland.
Am. J. of Anat. XX — 411.

Norris E. H. 1918. — The early morphogenesis of the human thyroid gland.
The Am. Jour. of Anat. XXIV — 443 - 465.

Norris E. H. 1937. — The parathyroid glands and the lateral thyroid in man: Their morphogenesis, histogenesis, topographic anatomy and prenatal growth Contr to. Embr. XXVI — 247 - 294.

Okkels H. 1931. — Appareil de Golgi des cellules thyroidiennes dans les goitres toxiques. Examen cytologique de 104 goitres humains.
C. R. Ass. Anat. XXVI — 436 - 440.

Okkels H. 1931. — Thyroide, goitre et appareil de Golgi. Bull. d'histologie Appl. VIII — 277 - 293.

Okkels Harald 1932. — Studies on the thyroid gland I On the histology and cytology of normal and abnormal thyroids in man, Acta path. et microbiol. Scandinav. IX — 1.

Okkels H. 1934. — Dynamic cytology of the thyroid gland.
Arch. f. Exper. Zellf. XV — 343 - 347.

Okkels Harald 1934. — Stades initiaux de la sécrétion thyroídenne. Les granulations oxydasiques.
Compt. R. Soc. Biol. CXVI — 251.

Okkels H. 1937. — The culture of whole organs. II. The effects of perfusion on the thyroid epithelium.
Jour. Exper. Med. LXVI — 297.

Okkels H. 1936. — La glande thyroide.
Hermann, París.

Olch L. Y. 1933. — The examination of neoplasms of the breast and by the method of microincineration.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 30. 511.

Olch L. Y. et Scott G. H. 1933. — Microincineration studies of neoplasm of the breast and skin.
Amer. J. of Cancer.

Ottolenghi A. 1935. — Sulla presenza di gangli nervosi nella ghiandola tiroide.
Monit. Zool. Ital. XLVI — 157 - 161.

Parat M. 1928. — Contribution a l'etude morphologique et physiologique du cytoplasme.
Arch. d'Anat. Micr. XXIV — 73 - 357.

Parreira H. 1920. — Sur quelques modifications structurales de la glande thyroíde dans l'hipertrophie compensatrice.
C. R. S. Biol. LXXXIII — 1193 - 94.

Pepere A. 1922. — Anatomia patologica delle ghiandole a secrezione interna. En Foá P. Trattato di Anatomia Patologica VIII. Unione Tip. Ed. Torino.

Pérez Fontana V. y Castiglioni Alonso H. 1940. — La enfermedad de Hashimoto.
Libro de homenaje al Prof. L. Fraenkel 257 - 276.

Pérez Fontana V. 1941. — Patología y tratamiento médico - quirúrgico del bocio. Montevideo.

Pighini G. 1935. — Radioattivita, iodo e alterazioni strumose della tiroide. Riv. Sper. di Freniat. LIX — 3 - 37.

Pitzorno P. 1938. — Sulla colorabilitá della coloide tiroidea col metodo Mallory. Pathologica. XXX — 520 - 22.

Plumer W. A. and Broders A. C. 1934. — Acute capsulitis of cystic degenerated or partially degenerated adenoma of the thyroid gland.
The Amer. Jour. of Surgery. XIII — 63 - 69.

Policard A. 1923. — Sur une méthode de microincineration applicable aux recherches histochimiques.
Bull. Soc. Chim. de France. XXXIII — 1551.

Policard A. 1923. — La minéralisation des coupes histologiques par calcination et son interet comme méthode histochimique generale. C. R. Acad. Sc. CLXXVI — 1012.

Policard. A. 1924. — La microincineration et son interet dans les recherches histochimiques. Bull. Histologie appliqué. I - 26.

Policard A. 1929. — La microincineration des cellules et des tissus Protoplasma. VII — 464.

Policard A. et Paupert-Ravault P. 1927. — Procédé permettent la microincineration sans rétraction d'organes riches en tissu fibreux. Bull. Histologie. app. IV — 170.

Policard A. et Okkels H. 1932. — Die Mikroveraschung (Mikrospodograprie- als histochemische Hilfsmethode. Abderhaldens Hdb. d. biol. Arbeitsmethode 5, 1815.

Polowe D. 1934. — Struma lymphomatosa (Hashimoto) associated with hyperthyroidism. Report of a case with clinical and histopathologic study. Arch. of Surg. XXIX — 768 - 777.

Prenant M. 1924. — Etudes histologiques sur les Peroxydases animales. Arch. de Morphol. et Exper. Nº 21.

Probstein J. C. and Agress H. 1936. — Myxedema following the removal of an aberrant thyroid tumor. The New England J. of Med. CCXIV — 1191 - 1193.

Prussia G. 1938. — Sulle modificazioni istofisiologiche della ghiandola tiroide per azione della follicolina e dello iodo. Pathologica. XXX — 380 - 89.

Rabl H. 1931. — Ueber die akzessorische Schilddrüse in Zungen bei den Meerchweinchen. Zeitschr. mikrosk. anat. Forsch. XVI — 347 - 370.

Ramsay A. J. 1937 - 38. — Comments on the origin and growth of thyroid parenchyma. The Anat. Rec. LXX — 287.

Rankin R. M. 1941. — Changes in the content of iodine compound and in the histological structure of the thyroid gland of the pig. during fetal life. The Anat. Rec. LXXX — 123 - 134.

Rawson R. W. and Starr Paul 1938. — Direct measurement of hight of thyroid epitelium, method of assay of thyrotropic substance. Clinical Application, Arch. Int. Med. LXI — 726.

Reiss P. 1922. — L'appareil de Golgi dans les cellules glandulaires de l'hypophyse. Polarité fonctionelle et cycle secretoire. C. R. S. B. LXXXVII — 255 - 56.

Remak R. 1915. — Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbeltiere. Berlín.

Riedel B. M. C. L. 1897. — Vorstellung eines Kranken mit chronischer Strumitis. Verhandl. der deutsch. Gesellsch. f. Chir. XXVI — 127-129.

Rienhoff W. F. 1930. — Gross and microscopic structure of thyroid gland in man. Contribution to Embr. XXI — 97 - 123.

Rienhoff W. F. 1931. — The lymphatic vessels of the thyroid gland in the dog and in man. Arch. of Surg. XXIII — 783 - 804.

Rossi F. e Lanti F. 1935. — L'inverzione delle ghiandole tiroidea e paratiroidea. Monit. Zool. Ital. XLV — 168 - 171.

Roussy G., Huguenin R. et Welti H. 1934. — Structure histologique de la thyroide restante apres guérison de la maladie de Basedow par thyroidectomie sub totale. Ann. Anat. Path. XI — 555 - 562.

Rudnick D. 1930. — Bilateral localization of prospective thyroid in the early chick blastoderm, studied in chorio-allantoid grafts. Proc. Soc. exp. Biol. and Med. XXVIII — 132.

Shaw A. F. B. and Smith R. P. 1925. — Riedel's chronic thyroiditis with a report of six cases and a contribution to the pathology. The British Jour. of. Surgery. XIII — 93 - 108.

Sainton P. Ardoin G. et Frankfurt P. 1937. — Goitre lingual et hypothyroidie. Presse. Med. 921 - 922.

Satwornilzkaja 1926. — Beitrage zur Morphologie der Drüsenelemente des Hirnanhangs. I Ueber die morphogische Bedeutung der sogenannten Thyroidektomie bezw. Strumazellen der Hypophysis cerebri. Zeitschr. f. mikr. anat. Forsch. VI — 443 - 466.

Selzer A. 1936. — Zur Frage der Beziehung der Schilddrüsenfunktion zu ihrer Struktur. Beitr. z. Path. Anat. u. z. Allg. Path. LXLVII — 545 - 556.

Severinghaus Aura E. 1933. — Cytological Observations on Secretion in Normal and Activated Thyroids. Ztschr. f. Zellforsch, u. mikr. Anat. XIX — 653.

Scott 1934. — A critical study and review of the method of microincineration. Protoplasma XX — 133.

Siebert W. J. 1928. — Auto and homoiotransplantation of thyroid gland into brain of guinea pigs. Proc. Soc. exp. Biol. and Med. XXVI — 237.

Simmonds M. 1913. — Ueber lymphatische Herde in der Schilddrüse. Virchows Arch. CCXI — 73 - 88.

Simmonds M. 1923. — Ueber chronische Thyreoditis und fibrose Atrophie der Thireoiden. Virch Arch. CCXLVI — 140 - 150.

Stieda L. 1881. — Untersuchungen ueber die Entwicklung der glandula thymus, glandula thyroidea und Glandula carotidea. Thesis, Leipzig.

Starlinger F. und Richter W. 1933. — Thyreoditis und Strumitis. Wien. Klin. Woch. 1 - 16.

Sim T. P. 1932. — Histo physiogenesis of the glands of internal secretion thyroid, adrenal, parathyroid and tymus of chicken embryo. Physiol. Zool. V — 384 - 396.

Takagi J. 1922. — A cytological study of the dog's thyroid gland. Folia Anat. Japónica. I — 69 - 100.

Thomas F. 1934. — L'hystophysiologie de la glande thyroide humaine. A la lummiere des tests morphologiques nouveaux. Archives de Biologie XLV — 189 - 337.

Thompson W. O. 1941. — Thyroid disfunctions and their treatment. The Jour. A. M. A. CXVII — 441 - 450.

Tourneux P. et Verdun L. 1897. — Sur les premieres developpements de la thyroide, du thymus et des glandes parathyroidiennes chez l'homme. J. de l'Anat. et de la Physiol. 23.

Tschopp E. 1929. — Das Spodogram. En v. Mollendorff, Handbuch der Mikr. Anat. I.

Turchini J. 1927. — Appareil de Golgi et polarité glandulaire. Déterminisme de la position de cet appareil.
Bull. d'Histolo. IV — 10 - 13.

Uhlenhuth E. 1928. — The effect of inorganic iodine upon the thyroid gland. The Anat. Rec. XXXVIII — 33.

Uhlenhuth E. 1929. — Die Morphologie und Physiologie der Salamanderschilddrüse V. Die Wirkung von anorganischem Iod auf die Schilddrüse des Tigersalamanders und des amerikanischen gefleckten Salamanders.
Arch. f. Entw. Mech. CXI — 184 - 236.

Uhlenhuth E. 1927. — Die Morphologie und Physiologie der Salamanderschilddrüse VII — Die Sekretionsvakuolen und Sekretionskorner in der frischen Schilddrüse des amerikanischen gefleckten Salamanders und des Tigersalamanders. Arch. f. Zell. und. Mikr. Anat. VII — 595 - 672.

Uhlenhunth E. 1934. — The Golgi apparatus in the thyroid gland of Amphibius, in its relation to excretion polarity.
Quart. J. of Microsc. Sc. LXXXIV — 613 - 646.

Uhlenhuth E. und Winter C. 1929. — Die Morphologie und Physiologie der Salamanderschilddrüse.
Arch. f. Entw. Mech. CXIX — 316 - 330.

Van Dyke H. B. 1936 y 1939. — The physiology and pharmacology the pituitary body.
The II. vol. The Union of Chicago Press. — Chicago.

Vaux D. M. 1938. — Lymphadenoid goitre: A study of thirty-eight cases.
The Jour. of Path. and Bacteriology. XLVI — 441 - 446.

Vonwiller P. et Wigodskaya R. 1934. — Etudes sur les barrieres histohématiques. II. la thyréoscopie.
Bull. d'Histol. Appl. XI — 20 - 31.

Wagschal L. 1931. — L'appareil reticulaire de Golgi et sa position dans le cas de l'hyperactivité thyroidienne experimentale provoquée. Compt. R. Soc. Biol. CVII — 1015.

Warren Sager W. 1927. — Exophtalmic goiter: Pathologic change as a result of the administration of iodin (Lugol's solution). Collected Papers of the Mayo clinic. XIX — 569 - 577.

Wegelin C. 1926. — Schilddrüse. En Henke und Lubarsch Hand. der speziellen pathologischen Anatomie uñd Histologie VIII, Springer, Berlín.

Welti H. et Huguenin R. 1932. — Goitre exophtalmique et tuberculose thyroidienne. Ann d'Anat. Path. IX — 928 - 933.

Weller G. L. 1933. — Development of the thyroid, parathyroid and thymus glands in man.
Contribution to Embriology XXIV — 93 - 140.

Windle W. F. 1940. — Physiology of the fetus. Saunder Phil.

Wilson G. E. 1921. — Malignant tumors of the thyroid.
Ann. of Surgery. 1921.

Wilson G. E. 1927. — The thyroid follicle in man. Its normal and Pathological configuration. Anat. Rec. 1927 — Nov.

Wilson G. E. 1929. — The nature of the so called microcapillaries of the thyroid gland and other secreting epithelia.
Anat. Rec. XLII — 243 - 258.

Willer H. 1936. — Die Veranderungen des Schilddrüsengewebes unter jodbehandlung. Med. Klinik. 1 - 4.

Willer H. 1937. — Ueber die metastasierende Kolloidstruma (Langhans). Deutsch. Ges. f. inn. Med. 307 - 318.

Williams R. C. 1937. — Microscopic studies of living thyroid follicles implanted in transparent chambers installed in the rabbit's ear. The Amer. Jour. of Anat. LXII — 1 - 29.

Williams R. G. 1939. — Further observations on the microscopic appearance and behavior of living follicles in the rabbit.
J. Morphol. LXV — 17 - 51.

Williamson G. S. 1925 - 26. — The applied anatomy and physiology of the thyroid apparatus.
The British Journal of Sugery. XIII — 466 - 496.

Williamson G. S. and Pearse I. H. 1923. — The structure of the thyroid organ in man.
The Jour. of Path. and Bact. XXVI — 460 - 469.

Williamson G. S. and. Pearse I. H. 1924. — A reticle of endothelial cells in the thyroid and parathyroid.
The Jour. of Path. and Bact. XXIX — 165 - 169.

Williamson G. S. and Pearse I. H. 1925. — The pathological clasication of goitre.
The Jour. Path. and Bact. XXVIII — 361 - 387.

Williamson G. S. and Pearse I. H. 1926. — The applied anatomy of the thyroid apparatus.
The British Jour. of Surg. XIII — 466 - 496.

Williamson G. S. and Pearse I. H. 1930. — The anatomy (comparative and embryological) of the special thyroid lymph system showing its relations to the thymus.
The Bhitish Jour. of Surg. XXVII — 529 - 550.

Winniwarter H. de 1932. — Ilots thymiques des thyroids et parathyroids. C. R. Ass. des Anat. XXVIII — 579. - 586.

Wolfler A. 1880. — Ueber die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse mit Rücksicht auf die Entwicklung der Kropfe. Berlín.

Wolfler A. 1883. — Ueber die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Arch. f. Klin. Chir. 29.

Zipkin R. 1905. — Hyalinahnliche kollagene Kugeln als Produkt epitheliarer Zellen in malignen Etrumen.
Virchov Archiv. Bd. 182.